

Pränatale Erfassung akuter Effekte
synthetischer Glukokortikoide auf die
Hirnfunktion von Feten mittels fetaler
Magnetoencephalographie sowie deren Müttern
mittels EEG

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christian Arnscheidt

geboren am 16. August 1976 in Esslingen am Neckar

Verzeichnis der Abkürzungen

AEF	Auditorisch evozierten magnetische Feldänderung
AEP	Auditorisch evoziertes Potential
AER	auditorisch evozierte Reaktion
BAER	Brainstem auditory evoked response
CAEP	cortikales auditorisch evoziertes Potential
CAER	cortikale auditorisch evozierte Reaktion
CG	Kardiogramm
CTG	Kardiotokogramm
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
fAEP	fetales auditorisch evoziertes Potential
fMEG	fetale Magnetoencephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fT	Femtotesla
ISI	Interstimulusintervall
MCM	Maximum-Coherence-Matching
MEG	Magnetoencephalographie
MGFP	Mean Global Field Power
MKG	Magnetokardiogramm
MLR	Mittellatente auditorisch evozierte Reaktion
MMN	Mismatch negativity
ms	Millisekunde
n	Fallzahl
NIH	National Institute of Health
pT	Pikotesla
SQUID	Superconducting Quantum Interference Devices
SSW	Schwangerschaftswoche

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
1. ZUSAMMENFASSUNG	1
2. EINLEITUNG	3
2.1. Die antenatale Glukokortikoidtherapie	3
2.1.1. Erwünschte Glukokortikoideffekte	3
2.1.2. Unerwünschte Glukokortikoideffekte	4
2.1.2.1. Glukokortikoideffekte auf das intrauterine Wachstum	4
2.1.2.2. Glukokortikoideffekte auf die Hirnfunktion	4
2.1.2.3. Glukokortikoideffekte auf die Endokrinologie	5
2.1.2.4. Glukokortikoideffekte auf die fetale Hämodynamik	6
2.2. Die fetale Magnetoencephalographie	7
2.3. Der Biomagnetismus	8
2.3.1. Entstehung des Biomagnetischen Feldes	8
2.3.2. Messung des Biomagnetischen Feldes	9
2.4. Auditorisch evozierte Potentiale und Felder	9
2.4.1. Einteilung der auditorisch evozierten Reaktion	10
2.5. Entwicklung und Reifung des auditorischen Systems	12
2.6. Entwicklung auditorisch evozierter Reaktionen	13
2.7. Die intrauterine Geräuschumgebung des Feten	13
2.8. Der fetale Aktivitätszustand	14
2.9. Signalanalyse von auditorisch evozierten Reaktionen	15

2.10.	Lineare und nichtlineare Analyseverfahren	15
3.	ZIEL DER ARBEIT	16
4.	MATERIAL UND METHODE	17
4.1.	Studiengruppe	17
4.2.	Ethische Aspekte	19
4.3.	Datenerfassung	20
4.3.1.	Messtechnik	20
4.3.2.	Der akustische Stimulus	22
4.3.3.	Messablauf	22
4.3.4.	Messparadigma	23
4.4.	Datenauswertung	24
4.4.1.	Filtereinstellungen	24
4.4.2.	Reduktion des Einflusses von fetaler und maternaler Herzaktion	25
4.4.3.	Signalanalyse	30
4.4.3.1.	Bestimmung der Latenzzeiten der AER des fetalen Gehirns	32
4.4.3.2.	Bestimmung der Latenzzeiten der AER des maternalen Gehirns	35
4.4.3.3.	Klassifikation und Terminologie der detektierten Latenzzeiten	36
4.4.3.4.	Leistungsspektralanalyse	37
4.4.3.5.	Komplexitätsanalyse	37
4.5.	Statistische Verfahren	39
5.	ERGEBNISSE	41
5.1.	Überblick über die ermittelten Messdaten	41
5.2.	Auditorisch evozierte Reaktionen (AER)	42
5.2.1.	Auditorisch evozierte Feldänderungen im fMEG	42
5.2.1.1.	Qualität der durchgeführten Messungen	42

Inhaltsverzeichnis	IV
5.2.1.2. Detektionsrate	42
5.2.1.3. Latenzzeiten	43
5.2.2. Auditorisch evozierte Potentiale im maternalen EEG	45
5.2.2.1. Qualität der durchgeführten Messungen	45
5.2.2.2. Detektionsrate	45
5.2.2.3. Latenzzeiten	46
5.2.2.4. Latenzzeit Amplituden	48
5.3. Ergebnisse der linearen Leistungsspektralanalyse	50
5.3.1. fMEG des Feten	50
5.3.2. EEG der Mutter	51
5.4. Ergebnisse der nichtlinearen Komplexitätsanalyse	58
5.4.1. fMEG des Feten	58
5.4.2. EEG der Mutter	58
6. DISKUSSION	61
6.1. Methodische Betrachtung	61
6.1.1. Auswahl der Studiengruppe	61
6.1.2. Der Stimulus	62
6.1.3. fMEG	62
6.1.4. Signalanalyse	63
6.1.4.1. Latenzzeitbestimmung	63
6.1.4.2. Lineare Spektral- und nichtlineare Komplexitätsanalyse	64
6.2. Akute Effekte einer pränatalen Glukokortikoidtherapie	64
6.2.1. Akute Effekte auf das fetale Gehirn	64
6.2.1.1. AER des fetalen Gehirns	64
6.2.1.2. Leistungsspektral- und Komplexitätsanalyse	66
6.2.2. Akute Effekte auf das maternale Gehirn	68
6.2.2.1. AEP des maternalen Gehirns	68
6.2.2.2. Leistungsspektral- und Komplexitätsanalyse	69

Inhaltsverzeichnis	V
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	71
8. LITERATURVERZEICHNIS	72
9. ANHANG	81
DANKSAGUNG	83
LEBENS LAUF	84
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	85

1. Zusammenfassung

Synthetische Glukokortikoide werden seit langer Zeit routinemäßig zur Induktion der fetalen Lungenreifung bei drohender Frühgeburt in der Geburtsmedizin eingesetzt. Allerdings haben Studien gezeigt, dass im Tierversuch unter einer Betamethasonbehandlung die Durchblutung des fetalen Gehirns um bis zu 50% reduziert wurde und die Komplexität der registrierten EEG-Signale abnahm. Bei menschlichen Feten wurden nach einmaliger Glukokortikoidgabe fetale Verhaltensänderungen beschrieben, die auf eine kurzzeitige Änderung der Hirnfunktion schließen lassen.

Ziel der Arbeit war, die bei Tierversuchen nachgewiesenen akuten Effekte von Betamethason auf die Hirnfunktion bei menschlichen Feten und deren Müttern zu untersuchen. Diese Untersuchungen wurden erst durch die Entwicklung der fetalen Magnetoencephalographie (fMEG) als eine nichtinvasive Methode zur direkten Erfassung fetaler Hirnaktivität möglich, an der die Jenaer Arbeitsgruppe „Fetaler Biomagnetismus“ maßgeblich beteiligt war. Zur Messung der fetalen Hirnaktivität wurde ein auf SQUID-Technologie basiertes Biomagnetometer verwendet, welches sich in einer magnetisch geschirmten Kammer des Biomagnetischen Zentrums Jena befindet.

Insgesamt wurden 12 Feten mittels fMEG auf akute Effekte einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung auf die Hirnfunktion untersucht. Die Messungen erfolgten unmittelbar vor der Applikation von 2 x 12 mg Betamethason (Celestan®) und 24 Stunden danach. Durch 250 akustische Stimuli (500 Hz, 100 dB, 50 ms Länge, im Mittel 1000 ms Interstimulusintervall) wurden auditorisch evozierte Reaktionen (AER) des fetalen Cortex evoziert und die Einzelkomponenten sowie deren Latenzzeiten registriert.

Außer dem bereits verifizierten Verfahren zur Messung auditorisch evozierter Feldänderungen wurde erstmals versucht, auch die Hintergrundaktivität des fetalen Gehirns in Ruhe und unter auditorischer Stimulation zu detektieren. Zur Analyse der Hintergrundaktivität wurde zum einen die standardmäßig zur Auswertung von EEG-Daten eingesetzte Poly-Spektralanalyse verwendet, zum anderen wurde ein innovatives Verfahren zur Berechnung der Komplexität der registrierten Signale durchgeführt.

Parallel zu den fetalen Messungen wurde bei der Mutter ein EEG abgeleitet und anschließend den gleichen Analyseverfahren unterzogen wie die Daten des fetalen Gehirns, um so Betamethasoneffekte auf das fetale und adulte Gehirn vergleichen zu können.

Betamethason verzögert in der Dosierung, wie es in der Geburtshilfe zur Induktion der fetalen Lungenreife eingesetzt wird, die Reaktion des fetalen Gehirns auf einen auditorischen Stimulus. In der linearen Spektralanalyse und der nichtlinearen Komplexitätsanalyse der fetalen MEG-Daten ließen sich dagegen keine Betamethasoneffekte zeigen, was am ehesten auf das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis bei der derzeit zur Verfügung stehenden Messtechnik zurückzuführen sein dürfte.

Auch bei der Mutter verzögerte Betamethason die Latenzzeiten der auditorisch evozierten Reaktion des adulten Gehirns. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass unter Betamethason die spektrale Leistung des mütterlichen Gehirns zugunsten der langsameren Frequenzen verschoben wurde und die Komplexität des registrierten EEGs abnahm. Das weist darauf hin, dass Betamethason nicht nur Veränderungen des Frequenzspektrums des EEGs verursacht, sondern auch komplexe kortikale neuronale Interaktionen beeinflusst.

In dieser Arbeit wurde erstmals ein akuter Effekt der klinisch zur Induktion der fetalen Lungenreife etablierten Dosierung von Betamethason auf die fetale neuronale Funktion nachgewiesen. Es fanden sich parallel dazu Veränderungen in den adulten und fetalen AER. Gleichzeitig konnten signifikante Veränderungen der EEG-Aktivität und -Komplexität im adulten Gehirn dargestellt werden.

Weitere Studien werden klären müssen, inwieweit die beschriebenen Auswirkungen von synthetischen Glukokortikoiden auf die Hirnfunktion klinische Bedeutung besitzen und insbesondere beim sich entwickelnden Gehirn des Feten zu bleibenden Veränderungen führen.

Für eine kritische Indikationsstellung zur Anwendung von Glukokortikoiden bei der Induktion der fetalen Lungenreife sollten die in dieser Arbeit beschriebenen Nebenwirkungen mit beachtet werden.

2. Einleitung

2.1. Die antenatale Glukokortikoidtherapie

2.1.1. Erwünschte Glukokortikoideffekte

Seit über 30 Jahren werden Glukokortikoide in der Geburtshilfe zur Induktion der fetalen Lungenreife eingesetzt und gehören in Deutschland seit langer Zeit zur Standardtherapie bei drohender Frühgeburt (Liggins & Howie, 1972; Knitza et al., 1989).

Durch den Einsatz von Betamethason oder Dexamethason vor der 34. SSW konnte das Auftreten und die Schwere des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen signifikant gesenkt werden (NIH, 1995). Dieser positive Effekt beruht zum einen auf einer Änderung in der Lungenanatomie in Form von größeren Alveolen sowie weniger Interstitium (Willet et al., 1999) und zum anderen auf einer vermehrten Produktion von Surfactant in der fetalen Lunge, welches die Oberflächenspannung in den Alveolen herabsetzt und somit das „Entfalten“ beim ersten Atemzug erheblich erleichtert beziehungsweise erst ermöglicht (Bolt et al., 2001). Dadurch werden durch den Einsatz von synthetischen Glukokortikoiden die neonatale Mortalität und schwere Morbidität positiv beeinflusst (Elimian et al., 1999).

Des weiteren zeigte sich eine Abnahme der Inzidenz und der Schwere von intraventrikulären Blutungen und der möglichen Folgen wie einer Ventrikulomalazie oder periventrikuläre Leukomalazie (Leviton et al., 1993; Canterino et al., 2001; Agarwal et al., 2002).

Doyle et al. zeigten 2000 in einer Kohortenstudie mit 154 Kindern mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g, dass eine antenatale Glukokortikoidtherapie mit besseren kognitiven Fähigkeiten einschließlich einem im Mittel 6 Punkte höheren IQ im Alter von 14 Jahren assoziiert war (Doyle et al., 2000). Für Kinder mit einem Geburtsgewicht über 1500 g konnte dies nicht nachgewiesen werden.

In den letzten Jahren rückten jedoch zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen die antenatalen Glukokortikoidbehandlung in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses.

2.1.2. Unerwünschte Glukokortikoideffekte

Von dem einmaligen Anwendungszyklus von Glukokortikoiden ist bekannt, dass die Lungenfunktion von Frühgeborenen verbessert und die Sterblichkeitsrate von Neugeborenen reduziert wird. Doch neuere Ergebnisse von Tierversuchen und klinischen Studien haben gezeigt, dass mehrere Zyklen von Glukokortikoiden die Lungenfunktion nicht weiter verbessern, sondern das Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung, eine veränderte Hirnentwicklung, eine postnatale Insulinresistenz und Veränderungen in der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse erhöhen (Huang et al., 1999; Fletcher et al., 2000; Newnham & Moss, 2001). Außerdem wurden zahlreiche Veränderungen der fetalen Hämodynamik betreffend beschrieben. Es wird auch diskutiert, ob pränatale Glukokortikoide für Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck und Diabetes mellitus prädispositionieren können (Newnham, 2001).

Zahlreiche Untersuchungen wurden an einer Vielzahl von Spezies durchgeführt, um die unterschiedlichen Folgen einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung zu untersuchen (Newnham & Moss, 2001; Aghajafari et al., 2002).

2.1.2.1. Glukokortikoideffekte auf das intrauterine Wachstum

Eine Betamethasonbehandlung bei trächtigen Schafen in wöchentlichen Intervallen verbesserte die postnatale Lungenfunktion, aber reduzierte das Geburtsgewicht um 15% nach einer einmaligen Injektion (Ikegami et al., 1997). Von dieser Reduktion des Wachstums sind alle Organe einschließlich der Plazenta betroffen (Newnham et al., 1999). Bei Schafen, die drei mal wöchentlich eine Injektion von Betamethason erhielten, trat ein bis zu 20% geringeres Gesamtgewicht des fetalen Gehirns bei der zeitgerechten Geburt der Schaffeten auf (Huang et al., 1999). Eine verminderte intrauterine Wachstumsdynamik wurde bei wiederholter Glukokortikoidgabe auch bei menschlichen Feten beobachtet (Adamson & Kingdom, 1999).

2.1.2.2. Glukokortikoideffekte auf die Hirnfunktion

Obwohl Kortisol für eine normale Reifung des zentralen Nervensystems essentiell ist, zeigten sich zerebrale Nebenwirkungen einer antenatalen Glukokortikoidexposition (De Kloet et al., 1988). So konnte bei der wiederholten

pränatalen Gabe von Glukokortikoiden eine Verzögerung der Myelinisierung des zentralen Nervensystems beobachtet werden (Dunlop et al., 1997).

Bei Ratten und Mäusen zeigten sich Verhaltens- und Lerndefizite nach der pränatalen Applikation von synthetischen Glukokortikoiden (Howard, 1973; DeKosky et al., 1982; Vicedomini et al., 1986; Benesova & Pavlik, 1989; Knitza et al., 1989).

Außerdem konnten Schwab et al. eine Abnahme der Komplexität der registrierten kortikalen EEG-Aktivität bei instrumentierten Schaffeten innerhalb von 24 h nach Betamethasongabe nachweisen (Schwab et al., 2000).

Mulder et al. fanden eine Abnahme der fetalen Aktivität unter dem Einfluss von Glukokortikoiden (Mulder et al., 1997). Die Reduktion der fetalen Körperbewegungen betrug bis zu 50 % und die fetalen Atembewegungen sistierten am 2. Tag nach der Betamethasonapplikation mitunter völlig (Derks et al., 1995).

Die fetale Herzfrequenzvariabilität sinkt um bis zu 30% über sieben Tage (Senat et al., 1998). Selbst bei mütterlicher Kortisolausschüttung, beispielsweise durch Stress, lassen sich solche Effekte auslösen (Weinstock, 1997). Allerdings konnten bei der Langzeitbeobachtung von Kindern bis zum 12. Lebensjahr, die antenatal Glukokortikoide bekommen hatten, keine Unterschiede bezüglich des körperlichen Wachstums und der Entwicklung gefunden werden (Smolders-de Haas et al., 1990).

Bei erwachsenen Menschen zeigt sich, dass tageszeitliche Schwankungen der natürlichen Kortisolausschüttung zu Änderungen der zentralnervösen Vigilanz führen, welche sich durch Veränderungen in der Betaaktivität im EEG widerspiegeln (Chapotot et al., 1998).

2.1.2.3. Glukokortikoideffekte auf die Endokrinologie

Bei Frühgeborenen, die antenatal und früh postnatal mit Glukokortikoiden behandelt wurden, zeigte sich nach der Geburt eine gesteigerten Kortisolsekretion (Karlsson et al., 2000). Jeffray fand heraus, dass innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion von Betamethason die Kortikoidbindungskapazität im Fruchtwasser erniedrigt war und erst eine Woche nach der Glukokortikoidbehandlung wieder der Ausgangswert erreicht wurde (Jeffray et al., 1999).

Schon 1977 wurde über die Suppression der fetalen Nebennierenrinde unter einer Betamethasonbehandlung zur Lungenreifeinduktion berichtet (Leyendecker et al., 1977). Bereits niedrige Dosen Dexamethason unterdrücken bei Schaffeten die Hypophysen-Nebennieren-Funktion mit einem gesteigerten Blutzuckeranstieg auf akute Hypoxämie (Fletcher et al., 2000). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine antenatale Glukokortikoidgabe die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse bis zu einem Jahr nach der Geburt beeinflusst (Sloboda et al., 2002). Außerdem wurde unter einer Glukokortikoidtherapie eine Störung der Glukosetoleranz bei Feten beschrieben (Senat et al., 1998). Des Weiteren fand Bennet heraus, dass Dexamethason den Estriolspiegel im Serum signifikant erniedrigt (Bennet et al., 1999).

2.1.2.4. Glukokortikoideffekte auf die fetale Hämodynamik

Synthetische Glukokortikoide haben unterschiedliche Effekte auf die fetale Hämodynamik. So konnte bei unbeeinträchtigten Feten in der dopplersonographischen Untersuchung kein Unterschied in den erfassbaren Gefäßindizes festgestellt werden (Cohlen et al., 1996). Bei Feten mit einer fetalen Kreislaufzentralisation und fehlendem enddiastolischem Blutfluss in der Nabelarterie nahm der umbilico-plazentare Gefäßwiderstand ab (Cohlen et al., 1996; Wallace & Baker, 1999). Dadurch wurde der ohnehin schon niedrige Gefäßwiderstand der Arteria cerebri media weiter gesenkt (Deren et al., 2001).

Allerdings sind die Änderungen der Dopplerindizes nicht gleichbedeutend mit einer besseren Gesamtdurchblutung, da eine Vasokonstriktion der Umbilikalgefäße ohne Auswirkung auf die Blutfluss-Pulsatilität sein kann und gleichzeitig eine Abnahme der systolischen Blutflussgeschwindigkeit auftrat (Adamson & Kingdom, 1999). Schwab et al. konnten nachweisen, dass bei Schaffeten unter einer Betamethasonbehandlung die cerebrale Gehirndurchblutung um bis zu 40% abnimmt (Schwab et al., 2001).

Des Weiteren wurde beim unreifen und beim reifen fetalen Schaf in utero und unter der Geburt ein Anstieg des Blutdrucks gefunden (Tangalakakis et al., 1992; Berry et al., 1997; Mulder et al., 1997), welcher sich am ehesten durch eine periphere Vasokonstriktion erklären ließ (Derks et al., 1997). Dieser Blutdruckanstieg geht mit einer Verminderung des arteriellen O_2 -Partialdrucks einher

(Adamson & Kingdom, 1999). Auch bei frühgeborenen Babies konnte ein Blutdruckanstieg beobachtet werden (Demarini et al., 1999).

Außer den akuten kardiovaskulären Effekten treten auch postnatal kardiovaskuläre Fehlfunktionen bei Schafen und Ratten schon nach einmaliger Glukokortikoidgabe auf (Levitt et al., 1996; Celsi et al., 1998; Dodic et al., 1998).

Bei beatmeten Frühgeborenen tritt bei Untersuchungen mittels transkranieller Dopplersonographie in den großen Zerebralarterien keine Zunahme der Flussgeschwindigkeit auf (Ohlsson et al., 1994; Cabanas et al., 1997). Allerdings lassen sich mit dopplersonographischen Untersuchungen nur die Flussgeschwindigkeit der großen Zerebralarterien und keine globale oder regionale Hirndurchblutung messen. Außerdem sind Unterschiede zwischen beatmeten und nicht sedierten Frühgeborenen zu erwarten.

2.2. Die fetale Magnetoencephalographie

Die unter 2.1. beschriebene Vielzahl an unterschiedlichen Effekten einer antenatalen Glukokortikoidtherapie wurden größtenteils invasiv mit Hilfe von Tierversuchen gewonnen. Hierbei stammen die meisten Ergebnisse aus Untersuchungen an instrumentierten Schaffeten (Newnham et al., 2002).

Die vorliegenden Ergebnisse zu akuten Effekten bei menschlichen Feten im Mutterleib wurden zum größten Teil durch Ultraschalldiagnostik oder durch die Befragung der Schwangeren zu empfundenen Kindsbewegungen gewonnen, wobei die Aussagen zur fetalen Hirnaktivität so nur indirekt über Änderungen der Herzfrequenz assoziiert mit Kindsbewegungen getroffen wurden (Hykin et al., 1999).

Ein direkteres Verfahren zur Beurteilung der fetalen Hirnaktivität stellt die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) dar, mit der erstmals 1999 die Aufzeichnung einer Reaktion des fetalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus gelang (Hykin et al., 1999). Hierzu wurde erst eine weitere Studie veröffentlicht, wobei die Gehirnaktivität von 12 Feten nach akustischer Stimulation mittels fMRT untersucht wurde (Moore et al., 2001).

Das bisher einzige Verfahren, elektrophysiologische Vorgänge im fetalen Gehirn noninvasiv und somit ethisch vertretbar zu untersuchen, stellt die fetale Magnetoencephalographie dar.

Seit der ersten erfolgreichen Aufzeichnung fetaler Hirnaktivität von Blum et al. wurden mit dieser Methode zahlreiche Untersuchungen an Feten durchgeführt (Blum et al., 1985; Wakai et al., 1996; Eswaran et al., 2000; Schleussner et al., 2001b).

Die bisher größte systematisch-methodische Arbeit mit dem größten Probandenkollektiv stellt die Arbeit von Schneider et al. dar (Schneider et al., 2001b).

Die fetale Magnetoencephalographie ist somit bisher das einzige Verfahren um oben beschriebene akute Änderungen der fetalen Hirnaktivität unter dem Einfluss synthetischer Glukokortikoide noninvasiv zu untersuchen.

2.3. Der Biomagnetismus

2.3.1. Entstehung des Biomagnetischen Feldes

Elektrische Aktivität im lebenden Organismus entsteht durch sich bewegend geladene Teilchen. Beispiele für solche messbaren Ionenflüsse beim Menschen sind das Elektrokardiogramm und das Elektroencephalogramm. Jede Ionenbewegung verursacht entsprechend dem 2. Maxwell'schen Gesetz ein Magnetfeld, welches bei ausreichender Stärke außerhalb des Körpers als biomagnetisches Feld gemessen werden kann (Kaufman et al., 1981).

Die Ursache für ein kortikales biomagnetisches Feld ist die gerichtete Bewegung von Kationen und Anionen durch die Zellmembran bei der Depolarisation einer Nervenzelle. Durch die Depolarisation kommt es zu einem durch die Zellform vorgegebenen Stromfluss innerhalb der Zelle. Da die Gesamtladung intra- und extrazellulär dieselbe bleibt, kommt es zu Ionenausgleichsbewegungen im Extrazellularraum (Elbert, 1998). Der Stromfluss, der bei der gleichzeitigen Depolarisation vieler Nervenzellen im Extrazellularraum entsteht, verursacht an der Schädeloberfläche im EEG messbare Potentialänderungen.

Senkrecht zur Körperoberfläche fließende Ströme bewirken ein schwaches Magnetfeld außerhalb des Körpers. Fließen die intrazellulären Ströme tangential zur Körperoberfläche, erzeugen sie außerhalb des Körpers messbare biomagnetische Felder, wenn ihre Quelle der Körperoberfläche nahe liegt (Williamson, 1981).

Aufgrund ihrer Eigenschaften werden die Pyramidenzellen im zerebralen Kortex als die Quelle für die Entstehung elektroencephalographischer und somit auch magnetoencephalografischer Potentiale angesehen (Elbert, 1998). Eine Pyramidenzelle ist in der Lage, ein biomagnetisches Feld von ungefähr 0,002 fT ($1\text{fT}=10^{-15}$ Tesla) zu erzeugen. Für die messbare Erzeugung eines typischen sensorisch evozierten biomagnetischen Feldes müssen also ca. 50000 Pyramidenzellen gleichzeitig depolarisiert werden (Elbert, 1998).

Die entstehenden biomagnetischen Felder sind durch die unterschiedliche Beschaffenheit des Extrazellularraumes sehr inhomogen. Ihre Feldstärke nimmt mit dem Abstand r zur Quelle im Verhältnis r^2 bis r^3 ab (Nowak, 1998).

2.3.2. Messung des Biomagnetischen Feldes

Um die erwarteten schwachen biomagnetischen Felder zu untersuchen, bedarf es einer sehr sensiblen Messtechnik. SQUID (**S**uperconducting **Q**uantum **I**nterference **D**eVICES) Sensoren sind die empfindlichsten bekannten Sensoren zur Messung von Magnetfeldern. Sie arbeiten auf der Grundlage von zwei Effekten, der Flussquantisierung und dem Josephson-Effekt. Beide treten nur im supraleitenden Zustand auf, deshalb müssen die SQUIDs in einem Dewar auf sehr tiefe Temperaturen ($<5\text{ °K}$) heruntergekühlt werden (Nowak, 1998).

Die zu erwartenden biomagnetischen Felder liegen in einer Größenordnung von maximal 10^{-13} Tesla, weshalb die Notwendigkeit besteht, geomagnetische (etwa 5×10^{-5} Tesla) und zivilisatorische elektromagnetische Störfelder zu minimieren. Dies wurde durch die Anwendung von Gradiometern und einer magnetisch geschirmten Messkammer realisiert. Ein Gradiometer besteht aus einer Mess- und einer Referenzspule. Wirkt in beiden Spulen dasselbe Magnetfeld, löschen sich die Signale gegenseitig aus (Nowak, 1998).

2.4. Auditorisch evozierte Potentiale und Felder

Bei der Verarbeitung eines akustischen Stimulus im zentralen Nervensystem entstehen Potentialverschiebungen im Nervengewebe, welche sich als auditorisch evozierte Potentiale mittels EEG oder als auditorisch evozierte Felder mit Hilfe der fMEG registrieren lassen (Hari et al., 1980).

Evozierte Reaktionen werden im Allgemeinen nicht nach ihrer physikalischen Reizart, sondern nach der Sinnesmodalität (visuell, somatosensorisch oder olfaktorisch) benannt, deshalb wird im Folgenden der Begriff „auditorisch evoziert“ statt des im deutschsprachigen Raum noch üblichen „akustisch evoziert“ verwendet.

Picton et al. haben in einer grundlegenden Arbeit 15 verschiedene Komponenten der auditorisch evozierten Reaktion unterschieden (Picton et al., 1974b). Als Komponente wird eine einzelne Auslenkung eines auditorisch evozierten Potentials bezeichnet.

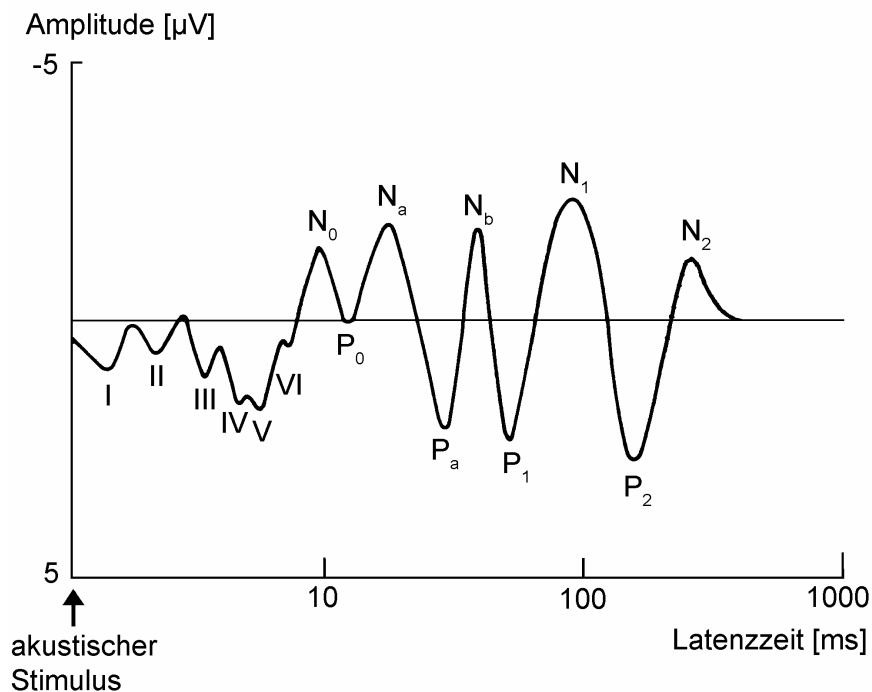


Abbildung 1: Auditorisch evozierte Potentiale

Die idealisierte Wellenform zeigt exogene Komponenten kurzer (I-VI), mittlerer (N_0 - N_b) und langer (P_1 - N_2) Latenz (Picton et al., 1974a). Die Einteilung der x-Achse ist logarithmisch, die Negativität ist oben.

2.4.1. Einteilung der auditorisch evozierten Reaktion

Die Komponenten lassen sich entsprechend ihrer Latenz auf den akustischen Stimulus (Trigger) vier Kategorien zuordnen:

- Frühe auditorisch evozierte oder Hirnstamm-Reaktion (brainstem auditory evoked response – BAER): 5-6 Komponenten (Abb. 1 I-VI) lassen sich in den ersten 10 ms nach einem akustischen Reiz mittels

eines kurzen Klicks oder Tones nachweisen (Shaw, 1995). Sie haben ihren Ursprung im Hirnstamm und lassen sich mittels MEG nur schwer detektieren (Hari, 1990).

- Mittellatente auditorisch evozierte Reaktion (MLR): Diese 4-5 Komponenten (Abb. 1 N₀-N_b) lassen sich 10 bis 60 ms nach Stimulusbeginn ableiten. Für diese Komponenten sind multiple Generatorstrukturen nachgewiesen worden. Die MLR ist stark vom Wachheitszustand abhängig. Sie kann im Tiefschlaf völlig fehlen.
- Cortikale auditorisch evozierte Reaktion (CAER): Diese 4 Komponenten (Abb. 1 P1, N1, P2 und N2) stellen den prominentesten Teil der auditorisch evozierten Antwortkurve dar und lassen sich zwischen 50 und 250 ms nach der akustischen Stimulation nachweisen (Picton et al., 1974b). Auch die CAER wird durch Aktivität in unterschiedlichen Hirnregionen erzeugt (Scherg & Picton, 1991). Die physikalischen Eigenschaften (Dauer, Frequenz und Intensität) des akustischen Stimulus, das Interstimulusintervall (ISI), das Alter und Geschlecht des Probanden, dessen Aufmerksamkeit und die Wirkung einiger Medikamente haben wesentlichen Einfluss auf die CAER (Maclean et al., 1975; Cranford & Martin, 1991; Phillips et al., 2000; Graham et al., 2002).
- Ereigniskorrelierte auditorisch evozierte Reaktion (Mismatch negativity, Processing negativity, P300): Negative Welle die zwischen 150 und 275 ms nach Stimulusbeginn auftritt. Sie spiegelt Reaktionen, die in erster Linie durch den Informationsgehalt bzw. die funktionelle Bedeutung des Reizes beeinflusst werden, wider. Die Mismatch negativity (MMN) lässt sich nur durch eine Serie von gleichen Stimuli, die in zufälliger Folge von Stimuli mit anderen physikalischen Parametern unterbrochen wird, auslösen (Naatanen, 1995).

BAER, MLR und CAER werden auch als exogene Komponenten klassifiziert, da sie durch die physikalischen Parameter des auditorischen Stimulus bestimmt sind. Die MMN ist dagegen durch den Informationsgehalt des Reizes bestimmt und wird als endogene Komponente der AER bezeichnet, daher ist sie in Abbildung 1 nicht dargestellt.

Mit zunehmender Latenz der Komponenten steigt deren Amplitude, aber auch deren intraindividuelle Variabilität (Naka et al., 1999).

2.5. Entwicklung und Reifung des auditorischen Systems

Das äußere Ohr beginnt sich in der 6. Embryonalwoche aus der 1. Schlundfurche zu entwickeln. Die 6 Ohrmuschelhöcker welche die 1. Schlundfurche umgeben, bilden bis zur 12. Entwicklungswoche die Ohrmuschel. Aus Teilen der Gehörgangsplatte entwickelt sich die äußere epitheliale Lage des Trommelfells. Die innere Lage besteht aus der ektodermalen Auskleidung der Paukenhöhle. Bereits bis zum Schwangerschaftsende erreicht das Trommelfell seine endgültige Größe (Pearson, 1988).

Die Paukenhöhle des Mittelohrs leitet sich vom Entoderm des distalen Anteils der 1. Schlundtasche ab. Der proximale Anteil bildet die Tuba auditiva. Die Gehörknöchelchen Malleus und Incus stammen vom Knorpel des 1. Schlundbogens ab. Der Sapes wird aus Knorpelanteilen des 2. Schlundbogens entwickelt. Die Gehörknöchelchen werden zwischen der 4. und 6. Schwangerschaftswoche (SSW) gebildet, bleiben jedoch bis zum 8. Monat in Mesenchym eingebettet.

Das Innenohr entwickelt sich aus der ektodermalen Ohrplakode. Sie stülpt sich in der 4. Embryonalwoche zum Ohrbläschen ein. Aus dem dorsalen Anteil des Ohrbläschens (Utriculusabschnitt) gehen Utriculus, die Bogengänge und der Ductus Endolymphaticus hervor. Aus dem ventralen Sacculusabschnitt entwickeln sich Sacculus und Schnecke. Ab dem 5. Entwicklungsmonat lässt sich eine morphologisch funktionsfähige Cochlea erwarten (Pujol & Lavigne-Rebillard, 1985).

Parallel zur Differenzierung der Haarzellen im häutigen Labyrinth beginnt in der 4. Schwangerschaftswoche die Ausbildung der Ganglienzellen des Nervus vestibulocochlearis. Die Synapsen sind bis zum 7. Monat ausgebildet (Peck, 1994).

2.6. Entwicklung auditorisch evozierter Reaktionen

Ab der 23. SSW können bei einzelnen, ab der 28. SSW bei allen gesunden menschlichen Feten eindeutige Reaktionen auf akustische Reize registriert werden (Leader et al., 1982; Birnholz & Benacerraf, 1983). Die Erkennung der Reaktion auf einen akustischen Stimulus erfolgte mit unterschiedlichen Methoden wie beispielsweise das Befragen der Schwangeren zu gefühlten kindlichen Reaktionen, Beobachtung des Bauches der Schwangeren von außen, direkte Ultraschallbeobachtung und CTG-Kontrolle der fetalen Herzaktion.

Cortikale auditorisch evozierte Reaktionen wurden bei Frühgeborenen bereits zwischen der 23. und 25. Woche post menstruationem beschrieben. Über die Einteilung der frühen unreifen Komponenten der CAER herrscht in der Literatur jedoch keine Einigkeit. Rotteveel et al. konnten bis zur 34. Woche die Komponenten N1 und P2 nicht nachweisen. Sie bezeichneten die von ihnen beobachtete CAER als PbP1-N2-Komplex (Rotteveel et al., 1987a; Rotteveel et al., 1987b).

Weitzman et al. beschreiben eine unreife Komponente N1 mit einer Latenzzeit zwischen 180 und 270 ms (Weitzman et al., 1967).

Ab der 36. SSW konnten spätestens alle in Abbildung 1 dargestellten Komponenten der CAER bei Frühgeborenen detektiert werden (Weitzman et al., 1967). In einer Longitudinalstudie wurden die CAER von Kindern von Geburt an bis zum Alter von 3 Jahren untersucht. Dabei zeigte sich eine große intraindividuelle Varianz der aufgezeichneten Reaktionen auf einen akustischen Stimulus (Ohlrich et al., 1978).

2.7. Die intrauterine Geräuschumgebung des Feten

Die akustische Umgebung des Feten in utero besteht aus einer Vielzahl von verschiedenen Geräuschen. Die fetale Geräuschumgebung setzt sich aus Darmgeräuschen, Sprechen, Husten, mütterliche Herzaktion und durch Geräusche, die bei Körperbewegungen entstehen, zusammen (Murooka et al., 1976; Gerhardt & Abrams, 1996). Dabei sinkt der intrauterine Schalldruck der Geräusche, die größtenteils unter 100 Hz liegen, nie unter 28 dB und erreicht Höchstwerte von bis zu 84 dB (Gerhardt et al., 1990; Gnirs & Schneider, 1994).

Bei Frequenzen höher als 500 Hz nimmt der Schalldruckpegel auf 40 dB ab (Gerhardt et al., 1990).

Umweltgeräusche spielen nur eine untergeordnete Rolle, da der Fetus in utero durch das mütterliche Gewebe und die Amnionflüssigkeit, die sich auch im äußeren Gehörgang und im Mittelohr des Fetus befindet, gut gegen sie geschützt ist. Der mütterliche Bauch und die Gebärmutterwand wirken als Tiefpass-Filter, der Geräusche im Bereich von 125 bis 4000 Hz mit 6 dB/Oktave dämpft (Gerhardt & Abrams, 1996). Das Tonspektrum, welches den Fetus tatsächlich erreicht, wird von Gerhardt et al. mit einer Stereoanlage verglichen, bei der die Höhen minimiert und die Bässe voll aktiviert wurden (Gerhardt et al., 1990).

Damit Geräusche von außen vom Fetus wahrgenommen werden können, müssen sie den intrauterinen Geräuschpegel überschreiten.

2.8. Der fetale Aktivitätszustand

Ab der 36. SSW lassen sich bei menschlichen Fetus mittels Ultraschall und Kardiotokographie (CTG) vier Verhaltensstadien differenzieren (Nijhuis et al., 1982). Vor der 36. SSW sind die Muster von Ruhe- und Aktivitätsperioden noch nicht stabil und nicht mit ausreichender Sicherheit voneinander zu unterscheiden (Nijhuis & van de Pas, 1992). Die vier Verhaltenszustände nach Nijhuis sind im Folgenden kurz beschrieben:

- 1F (Tiefschlaf): nur gelegentlich Körperbewegungen, keine Augenbewegungen, regelmäßige Atembewegungen, geringe Herzfrequenzvariabilität und keine Akzelerationen im CTG;
- 2F (Aktivschlaf): konstante Augenbewegungen, regelmäßige Körperbewegungen, Herzfrequenzvariabilität mit großer Oszillationsbreite und gelegentliche Akzelerationen im CTG;
- 3F (Ruhig-Wachzustand): kaum Körperbewegungen, konstante Augenbewegungen, breite Oszillationen und keine Akzelerationen im CTG;
- 4F (Aktiv-Wachzustand): zahlreiche Körperbewegungen, konstante Augenbewegungen, instabile Herzfrequenz mit ausgeprägten Akzelerationen.

2.9. Signalanalyse von auditorisch evozierten Reaktionen

Zur Untersuchung auditorisch evozierter Reaktionen (AER) wird in der Literatur einheitlich eine wiederholte Reizapplikation und Mittelung der Antwortkurven sowie deren mehrfache isolierte Reproduzierbarkeit gefordert (Goodin et al., 1994; 1994b). Zur Bestimmung der Latenzzeit wird eine Mittelung aller akustischen Stimuli empfohlen (Goodin et al., 1994). Goodin et al. empfehlen zur Analyse der Komponenten N1 und P2 mindestens 150 Mittelungen (Goodin et al., 1994).

2.10. Lineare und nichtlineare Analyseverfahren

Zur Beurteilung von EEG- und MEG-Signalen stehen nicht nur die sensitive lineare Spektralanalyse sondern auch Methoden zur Analyse nichtlinearer Eigenschaften zur Verfügung (Micheloyannis et al., 1998b; Gallois et al., 2002). In Ergänzung zu linearen Verfahren sind nichtlineare Verfahren von besonderem Interesse, da sie in der Lage sind, andere und ergänzende Eigenschaften von EEG- und MEG-Signalen zu analysieren (Palus, 1996; Micheloyannis et al., 1998b). Außerdem wird durch die nichtlineare Analyse die hochkomplexe Informationsverarbeitung des Gehirns besser widergespiegelt (Pritchard et al., 1995; Palus, 1996; Micheloyannis et al., 1998b).

3. Ziel der Arbeit

Glukokortikoide haben eine beschleunigende Wirkung auf die fetale Lungenreife und werden aus diesem Grund schon viele Jahre in der Geburtshilfe eingesetzt. In jüngerer Zeit sind jedoch zahlreiche Hinweise auf nichtpulmonale Nebenwirkungen gefunden worden. Von besonderem wissenschaftlichem Interesse sind hierbei die akuten Effekte einer Betamethasonbehandlung auf die fetale Hirnfunktion. Schwab et al. haben in einer Studie an instrumentierten Schaffeten gezeigt, dass antenatale Glukokortikoide in klinischer Dosierung eine vorübergehende Senkung der Hirndurchblutung um 30-50% und eine Abnahme der Komplexität der registrierten EEG-Signale bewirken (Schwab et al., 2001). Um ähnliche Glukokortikoideffekte auf die Hirnfunktion von menschlichen Feten zu untersuchen, bedarf es einer nichtinvasiven Methode zur Registrierung fetaler Hirnaktivität. Die fetale Magnetoencephalographie, die in unserer Arbeitsgruppe mit entwickelt und validiert wurde, stellt bisher die einzige derartige Methode dar (Schneider et al., 2001b).

Ziel dieser Arbeit ist somit die Untersuchung akuter Effekte einer antenatalen Glukokortikoidbehandlung auf die Hirnfunktion menschlicher Feten. Zu diesem Zweck sollen folgende Methoden genutzt werden:

- Die methodisch beschriebene und etablierte Bestimmung der Latenzzeiten des fetalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus.
- Die lineare Spektralanalyse und nichtlineare Komplexitätsanalyse der registrierten fMEG-Daten sowohl unter auditorischer Stimulation als auch in Ruhe. Diese Verfahren wurden bisher noch nie auf fMEG-Daten angewendet.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung, ob die Glukokortikoidgabe bei Schwangeren messbare, akute Änderungen der elektrokortikalen Hirnaktivität zur Folge haben. Hierfür werden zur besseren Vergleichbarkeit möglicher Effekte bei Mutter und Fet die gleichen Verfahren angewendet. Zusätzlich zur Untersuchung in Ruhe und unter auditorischer Stimulation sollen bei der Mutter noch zwei weitere kortikale Aktivitätszustände untersucht werden. Zu diesem Zweck werden Messungen unter einer Konzentrationsaufgabe und unter auditorischer Stimulation mit Konzentrationsaufgabe durchgeführt.

4. Material und Methode

4.1. Studiengruppe

Es wurden 12 Schwangere im mittleren Alter von $26,8 \pm 5,6$ Jahren untersucht. 11 Frauen wurden wegen vorzeitiger Wehen und eine wegen einer Blutgerinnungsstörung in der Abteilung Geburtshilfe der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena stationär behandelt.

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Untersuchung galten:

- Unmittelbar drohende Frühgeburt oder vorzeitiger Blasensprung (strengste Bettruhe);
- Durch gängige klinische Methoden (CTG, Ultraschall) feststellbare morphologische Auffälligkeiten, insbesondere des fetalen Gehirns
- Eklampsie oder Präeklampsie;
- Regelmäßige Wehentätigkeit;
- Mehrlingsschwangerschaften.

Einschlusskriterien waren:

- Mütterliches Wohlbefinden;
- Einlingsschwangerschaft;
- Klinische Notwendigkeit zur fetalen Lungenreifeinduktion;
- Zeitgerechte, unauffällige fetale Entwicklung;
- Keine mütterlichen Erkrankungen, die den fetalen Zustand beeinflussen;
- Schriftliche Einverständniserklärung.

In Tabelle 1 wird das Patientenkollektiv der Schwangeren im einzelnen charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung des Patientenkollektivs der Schwangeren

Pat. Nr.	Alter	Gravidität	Parität	Tokolyse	Begleitmedikation
1	27	1	0	Betamimetika	Femibion, Vit. C, Maaloxan
2	28	1	0	Betamimetika	Jodid, L-Thyroxin, Folikombin, Mucofalk, Gynoflor
3	32	4	2	Mg	Fluomycin
4	21	1	0	Mg	Folikombin
5	31	2	0	Betamimetika	Folikombin, Mukofalk
6	17	1	0	Betamimetika	Folikombin, Gynoflor
7	36	2	1	Nitroglyzerin	Jodid, Gynoflor, Fraxiparin P forte 5000 I.E.
8	26	1	0	Nitroglyzerin	Folicombin
9	20	1	0	Mg	keine
10	29	1	0	Betamimetika	Folikombin
11	23	1	0	Mg	Jodid, Bromhexin, Folikombin, Doritricin
12	31	1	0	Mg	Jodid, Folikombin

Die Behandlung zur Wehenhemmung erfolgte bei 5 Frauen mit Betamimetika, bei 2 Frauen mittels transdermaler Nitroglyzerintherapie und bei 5 Frauen mit Magnesium.

Für Tokolytika, Eisen und Spurenelemente, Antazida, vaginale Lokalbehandlung und Tromboseprophylaxe ist bisher keine zentralnervöse Wirkung nachgewiesen worden. Die Dosierung der Medikamente wurde zwischen den Messungen nicht verändert.

Entsprechend der Anzahl der untersuchten Mütter wurden 12 Feten untersucht, wovon 5 weiblich und 7 männlich waren.

Die Feten waren zum Zeitpunkt der Messung durchschnittlich $31,4 \pm 1,7$ Wochen alt und hatten ein mittleres Schätzwicht von 1933 ± 293 g.

Zum Zeitpunkt der Messungen war bei einem der Feten eine Gastroschisis bekannt.

Bei der Entbindung betrug die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer $37,0 \pm 1,9$ Wochen. Die Neugeborenen wogen zum Zeitpunkt der Geburt 2874 ± 515 g und waren $48,9 \pm 2,5$ cm groß. In keinem Fall lag eine fetale

Wachstumsretardierung vor. Bei 5 Geburten handelte es sich um eine Frühgeburt. Eine operative Entbindung mittels Sectio caesarea wurde bei 3 Feten notwendig. Alle Feten hatte 5 Minuten nach der Geburt einen APGAR Score von mindestens 8. In Tabelle 2 wird das Patientenkollektiv der Feten im einzelnen charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung des Patientenkollektivs der Feten

Pat. Nr.	Zum Zeitpunkt der Messung		Bei der Geburt				
	Alter in SSW	Schätz- gewicht in g	SSW	Gewicht in g	Größe	APGAR nach 0, 1, 5 Minuten	Erkrankungen
1	32	1925	35	2400	45	6, 7, 9	keine
2	33	2033	39	2885	52	9, 9, 9	keine
3	31	1830	39	4040	52	9, 9, 10	keine
4	35	2548	37	2510	45	9, 9, 10	keine
5	30	2236	40	3390	52	8, 9, 9	keine
6	31	1930	35	2949	49	3, 9, 10	keine
7	30	1860	39	3330	49	8, 9, 10	keine
8	29	1630	37	2990	51	9, 10, 8	keine
9	30	1485	34	2180	47	8, 9, 10	Gastroschisis
10	33	2160	36	2550	49	8, 8, 9	keine
11	32	1612	37	2630	48	2, 8, 9	keine
12	31	1950	36	2630	48	9, 9, 9	keine

4.2. Ethische Aspekte

Jede Schwangere nahm freiwillig an der Studie teil. Die Patientinnen wurden von ärztlicher Seite über den Messablauf und etwaige Risiken ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Es wurde darauf hingewiesen, dass zu jedem Zeitpunkt der Messung ohne Angabe von Gründen ein Abbruch erfolgen konnte.

Die Probandinnen wurden während des gesamten Messablaufs ärztlich begleitet.

Für die Applikation von Betamethason bestand in jedem Fall eine klinische Indikation zur fetalen Lungenreifeinduktion, so dass jede Medikamentengabe auch ohne Studienteilnahme in gleicher Weise und Dosierung erfolgt wäre.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena geprüft und genehmigt.

4.3. Datenerfassung

4.3.1. Messtechnik

Alle Messungen wurden im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt.

Als Messgerät zur Registrierung der fetalen Hirnaktivität diente ein 31-Kanal-Biomagnetometer [Philips^R], das sich in einem heliumgekühlten Dewar befindet. Das Messgerät besteht aus 31 symmetrischen Gradiometern erster Ordnung mit einem Spulendurchmesser von 20 mm. Der Abstand von Messspule zu Referenzspule beträgt 70 mm (Dössel, 1993). Die Sensoren bedecken eine Kreisfläche mit einem Gesamtdurchmesser von 145 mm mit konkav gekrümmter Grundfläche. Das Rauschen des Messsystems liegt unter $10 \text{ fT Hz}^{1/2}$ (Dössel 1993). Der Dewar lässt sich in seiner Aufhängung in drei Ebenen verstellen, was eine optimale Positionierung über der zu messenden Quelle garantieren soll.

Zur Abschirmung gegen störende Einflüsse durch das Erdmagnetfeld und durch umgebende technische Geräte wurden die Messungen in einer magnetisch geschirmten Kammer vom Typ AK 3b [Vakuumschmelze Hanau^R] durchgeführt. Der Abschirmfaktor der Messkammer liegt zwischen 10^3 und 10^5 im Frequenzbereich von 1 Hz bis 100 Hz (Nowak, 1998).

Der akustische Stimulus wurde durch einen WindowsTM-PC [Microsoft^R] mittels handelsüblicher Software erzeugt und über einen Audioverstärker [Sansui^R-AUX417 R] in 2 Kunststoffschläuche ausgegeben. Über einen der beiden Schläuche, an dessen Ende ein Schalltrichter aufgesetzt war, wurde der Ton direkt auf die mütterliche Bauchdecke appliziert. Am Ende des zweiten Schlauches waren 2 Ohrstöpsel für die akustische Stimulation der Mutter angebracht. Der „Ton-PC“ und der Verstärker befanden sich außerhalb der Messkammer.

Vor jeder Messsitzung wurde der Schalldruckpegel im Bereich des Schalltrichters bzw. der Ohradapter mit Hilfe eines digitalen Schallpegel-Messgerätes [Modell AZ8922, AZ Instrument] bestimmt und auf 100 dB bzw. 60 dB adjustiert. Die Ultraschalluntersuchungen zur Lokalisation des fetalen Kopfes vor und nach jeder Messsitzung erfolgten mit einem Ultraschallgerät Sonoscope 20 [Kranzbühler].

Unter Verwendung einer so genannten „head-box“ der Firma Neuroscan^R wurde parallel zum SQUID – Signal der zeitliche Verlauf der akustischen Stimulation als Rechteckimpuls, ein einkanaliges mütterliches EKG (Einthoven Ableitung) und das mütterliche EEG-Signal registriert. Die EEG-Ableitung erfolgte mittels 9 Elektroden entsprechend dem 10-20-System (CZ, F3, F4, T3, T4, P3, P4, O2 und O3), als Referenz wurde am rechten und linken Mastoid jeweils eine Referenzelektrode befestigt. Die Abtastfrequenz betrug bei allen Aufzeichnungen 1000 Hz.

Frequenzen unter 0,3 und über 500 Hz wurden durch einen Hardwarefilter abgeschirmt.

Vor dem Beginn der Messung wurde die fetale Herzfrequenz durch einen Kardiotokograph [Kranzbühler^R FS 6] aufgezeichnet.

Die Datenaufzeichnung, Verarbeitung und Auswertung bezüglich der Latenzen erfolgte im Netzwerk des Biomagnetischen Zentrums auf „SUN-Workstations“ unter Verwendung der Software CURRYTM [Neuroscan, Neurosoft, Inc., Sterling, VG, U.S.A].

Für die Reduktion der fetalen und maternalen Herzartefakte wurde die speziell dafür entwickelte Softwarekomponente „Tachy“, basierend auf PVWAVETM [Visual Numerics Inc., Boulder, CO, U.S.A.], verwendet. Die Messanordnung in der magnetisch geschirmten Kammer ist in Abbildung 2 dargestellt.



Abbildung 2: Messanordnung

Die Probandin liegt bequem in Rückenlage in der magnetisch geschirmten Messkammer. Alle Metallgegenstände wurden vom Körper entfernt. Der Dewar befindet sich berührungsfrei über dem mütterlichen Bauch. Der Schalltrichter wird mittels eines Gummibandes leicht an den mütterlichen Bauch angedrückt, um eine gute Übertragung des akustischen Stimulus zu gewährleisten. Die EEG-Elektroden auf dem mütterlichen Kopf und der Schlauch mit Ohrstöpseln für die akustische Stimulation der Mutter sind hier nicht dargestellt.

4.3.2. Der akustische Stimulus

Für die akustische Stimulation wurde ein Ton mit einer Frequenz von 500 Hz, einer Länge von 50 ms und einem Schalldruckpegel von 100 dB am Schalltrichter für die Stimulation des Kindes bzw. von 60 dB an den Ohrstöpseln für die Mutter verwendet. Das Interstimulusintervall (ISI) wurde während der Messung im Bereich zwischen 0,8 und 1,2 Sekunden zufällig variiert. Im Durchschnitt wurden somit pro Messung ca. 250 akustische Stimuli an Mutter und Kind abgegeben.

4.3.3. Messablauf

Vor der Messung wurde die Schwangere gebeten, sämtliche metallischen Gegenstände abzulegen. Danach wurden die 9 Elektroden zur Ableitung des mütterlichen EEGs entsprechend dem 10-20-System und die Elektroden zur Ableitung des mütterlichen EKGs angebracht. Nachdem die Probandin bequem in Rücken- oder Seitenlage auf einer Holzliege in der Messkammer lag, wurden die Übergangswiderstände zwischen der Kopfhaut und den EEG-Elektroden

gemessen. Lagen gemessene Widerstände außerhalb der Toleranz von 10 k Ω , wurden die entsprechenden EEG-Elektroden entfernt und durch erneutes Anbringen und darauf folgende erneute Widerstandsmessung so lange korrigiert, bis die Übergangswiderstände kleiner als 10 k Ω waren.

Durch eine Ultraschalluntersuchung wurden Lage, Stellung und Einstellung des Feten (Dudenhausen, 2001) bestimmt und der Abstand des kindlichen Kopfes senkrecht zur Bauchdecke der Mutter gemessen. Mit der dadurch gewonnenen Kenntnis der Kopfposition konnte eine SQUID- Positionierung unmittelbar über dem fetalen Gehirn realisiert werden. Eine Grenze für die Annäherung des Dewars an den kindlichen Kopf stellte der mütterliche Bauch dar, der aus Gründen der Artefaktreduktion vom Messgerät nicht berührt werden durfte.

Vor Beginn der Messung wurde der Schalltrichter für die Applikation des akustischen Stimulus mit einem Gummiband in der Nähe des kindlichen Kopfes befestigt und die Ohrstöpsel in den äußeren Gehörgang der Mutter eingeführt.

Unter der Annahme, dass die Kopfposition während des fetalen Ruhezustandes am stabilsten ist, wurde der Nachweis einer fetalen 1F-Phase im CG von mindestens 3 Minuten Dauer unmittelbar vor dem Beginn der Aufzeichnung vorausgesetzt (Nijhuis et al., 1982).

Die Schwangeren wurden darum gebeten, die Augen während der gesamten Messung geschlossen zu halten, um sie vor visuellen Reizen abzuschirmen.

Nachdem die Messung entsprechend des Messparadigmas erfolgt war, wurden Lage, Stellung, Einstellung und die Kopfposition des Kindes erneut überprüft.

4.3.4. Messparadigma

Jede Schwangere wurde in zwei Messsitzungen untersucht, die erste erfolgte vor Betamethasongabe, die zweite 24 Stunden nach der 1. bzw. 6 Stunden nach der 2. i.v. Applikation von jeweils 12 mg Betamethason (Celestan^R). In jeder Messsitzung wurden 4 unmittelbar aufeinander folgende Einzelmessungen, wie in Tabelle 3 dargestellt, durchgeführt.

Tabelle 3: Übersicht der erfolgten Einzelmessungen

Dauer in Sekunden	Bezeichnung	Kind	Mutter
250	Zustand 1	Ruhe	Ruhe
250	Zustand 2	Auditorischer Stimulus	Auditorischer Stimulus
250	Zustand 3	Ruhe	Ruhe und Konzentrationsaufgabe
250	Zustand 4	Auditorischer Stimulus	Auditorischer Stimulus und Konzentrationsaufgabe

4.4. Datenauswertung

4.4.1. Filtereinstellungen

Um fetale und maternale Herzaktionen deutlich vom übrigen Signal abzuheben, wurden 2 Savitzky-Golay-Smoothing-Filter (SGS-Filter) auf die Rohdaten angewendet. Der erste SGS-Filter mit einem Polynom 8. Ordnung diente der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Der zweite SGS-Filter stellte die erste Ableitung des ersten Filters dar und glich die Basisliniendrift aus.

Die Auswirkung der beiden Filter auf die Rohdaten ist in Abbildung 3 dargestellt.

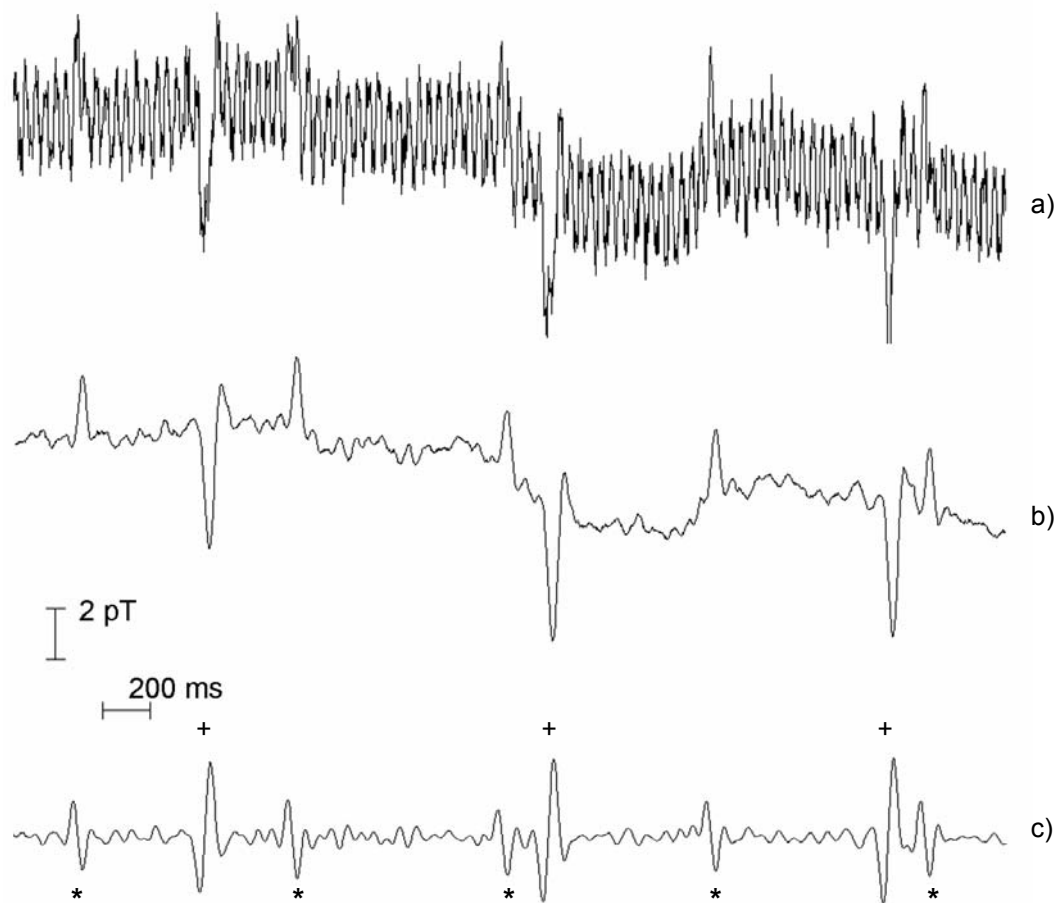


Abbildung 3: Filtereffekt auf die Rohdaten

Die kindlichen QRS-Komplexe sind mit einem * gekennzeichnet, die mütterlichen mit einem +. a) Das magnetische Rohsignal mit gut abgrenzbarem mütterlichen, aber aufgrund externer elektromagnetischer Störungen kaum sichtbarem kindlichen Herzsignal. b) Der erste SGS-Filter verbessert deutlich sichtbar das Signal-Rausch-Verhältnis. c) Weitere Optimierung der Darstellung durch den zweiten SGS-Filter.

4.4.2. Reduktion des Einflusses von fetaler und maternaler Herzaktion

Die aufgezeichneten magnetischen Messsignale waren durch die starke elektromagnetische Aktivität des maternalen und des fetalen Herzens überlagert. Diese Artefakte (siehe Abb. 3c) mussten daher vor der eigentlichen Auswertung, bezüglich der fAEP, reduziert werden. Hierfür wurde die Softwarekomponente „Tachy“, basierend auf PVWAVETM, eingesetzt.

Als erster Schritt mussten die Rohdaten in ein von „Tachy“ lesbares Format konvertiert werden.

Der kindliche und der mütterliche QRS-Komplex eignen sich aufgrund ihrer weitgehenden Formkonstanz und in der Regel guten Abgrenzbarkeit vom

übrigen biomagnetischen Signal gut für eine Detektion nach dem Prinzip des „Maximum-Coherence-Matching (MCM)“ und die darauf folgende Subtraktion (Van Leeuwen et al., 1999).

Das maternale MEG überlagerte die übrigen biomagnetischen Signale am stärksten und wurde deshalb als erstes subtrahiert.

Aus dem parallel aufgezeichneten EKG (Abb. 4a, S. 28) wurde manuell ein QRS-Komplex als „Vorlage“ (Template) definiert. Das EKG diente hier nur zur Erstellung einer Liste der mütterlichen Herzschlagzeitpunkte (Triggerliste), die eigentliche Mittelung und Subtraktion erfolgte wie beim Fetus aus den biomagnetischen Daten.

Das aus dem EKG definierte Template wurde über die gesamte Aufzeichnung des Quellkanals verschoben und detektierte die übrigen maternalen Herzsignale anhand einer Korrelationsfunktion und der Root Mean Square (RMS) ratio.

Die Korrelationsfunktion verglich die Morphologie des Templates mit dem gerade aktuellen Zeitfenster. Der Korrelationskoeffizient wurde als Schwellenwert für die Detektion gewählt.

Die RMS ratio überprüfte in erster Linie die Übereinstimmung der Signalamplitude von Vorlage und aktuellem Zeitfenster.

Als Akzeptanzbereich wurde im ersten Detektionsdurchgang ein Korrelationskoeffizient von 0,9 und eine RMS ratio von 0,75 bis 1,25 gewählt. Lag die Korrelationsfunktion des gerade aktuellen Zeitfensters oberhalb des definierten Korrelationskoeffizienten wurde die Überprüfung bezüglich der RMS ratio durchgeführt. Lag auch diese im Definitionsbereich wurde der gerade überprüfte Herzschlagzeitpunkt detektiert und in eine Triggerliste aufgenommen, anderenfalls wurde er verworfen.

Die so entstandene Liste aller detektierten Herzschlagzeitpunkte (Triggerliste) wurde in einer Darstellung der Schlagabstände (Beat-to-Beat) auf Fehldetektionen überprüft (Abb. 4c, S. 28).

Wurden mit den gewählten Parametern nicht alle mütterlichen Herzschlagzeitpunkte detektiert, wurde der Korrelationskoeffizient bis auf Werte von 0,7 verkleinert und der Bereich der RMS ratio mit einer Schrittweite von 0,05 symmetrisch von 0,75 - 1,25 (Weite von 0,5) bis maximal 0,6 - 1,4 (Weite von 0,8) erweitert. Das führte dazu, dass bei der erneut durchgeführten Detektion auch

QRS-Komplexe in die Triggerliste mit aufgenommen wurden, die in ihrer Form eine größere Varianz zu dem als Vorlage benutzten QRS-Komplex aufwiesen. Die beiden Parameter wurden so lange in den angegebenen Bereichen variiert, bis möglichst alle maternalen Herzaktionen detektiert wurden, ohne dass die aus der Triggerliste angefertigte Darstellung der Schlagabstände Fehldetektionen anzeigte.

Es hat sich gezeigt, dass der Korrelationskoeffizient und die RMS ratio innerhalb der genannten Parameterbereiche verändert werden können, ohne dass sich bei der Subtraktion der mütterlichen und fetalen Herzaktionen der Fehler erheblich erhöht (Schneider et al., 2001b).

Im zweiten Schritt des Subtraktionsverfahrens wurde mit Hilfe der im ersten Schritt gewonnenen Triggerliste aus den Rohdaten von jedem magnetischen Kanal eine gemittelte Kurve des Herzerregungszyklus erstellt. Durch eine Basislinienkorrektur wurden die gemittelten Herzaktionen aller 31 Kanäle übereinander abgebildet (Abb. 4b, S. 28). So konnten die Zeitbereiche des maternalen PQRST-Komplexes exakt bestimmt und punktgenau vom magnetischen Rohsignal abgezogen werden.

Die mütterlichen Herzaktionen konnten bei allen Messungen nahezu vollständig aus dem biomagnetischen Rohsignal beseitigt werden. Abbildung 4 (S. 28) gibt einen Überblick über das Mittelungsverfahren der mütterlichen Herzaktionen.

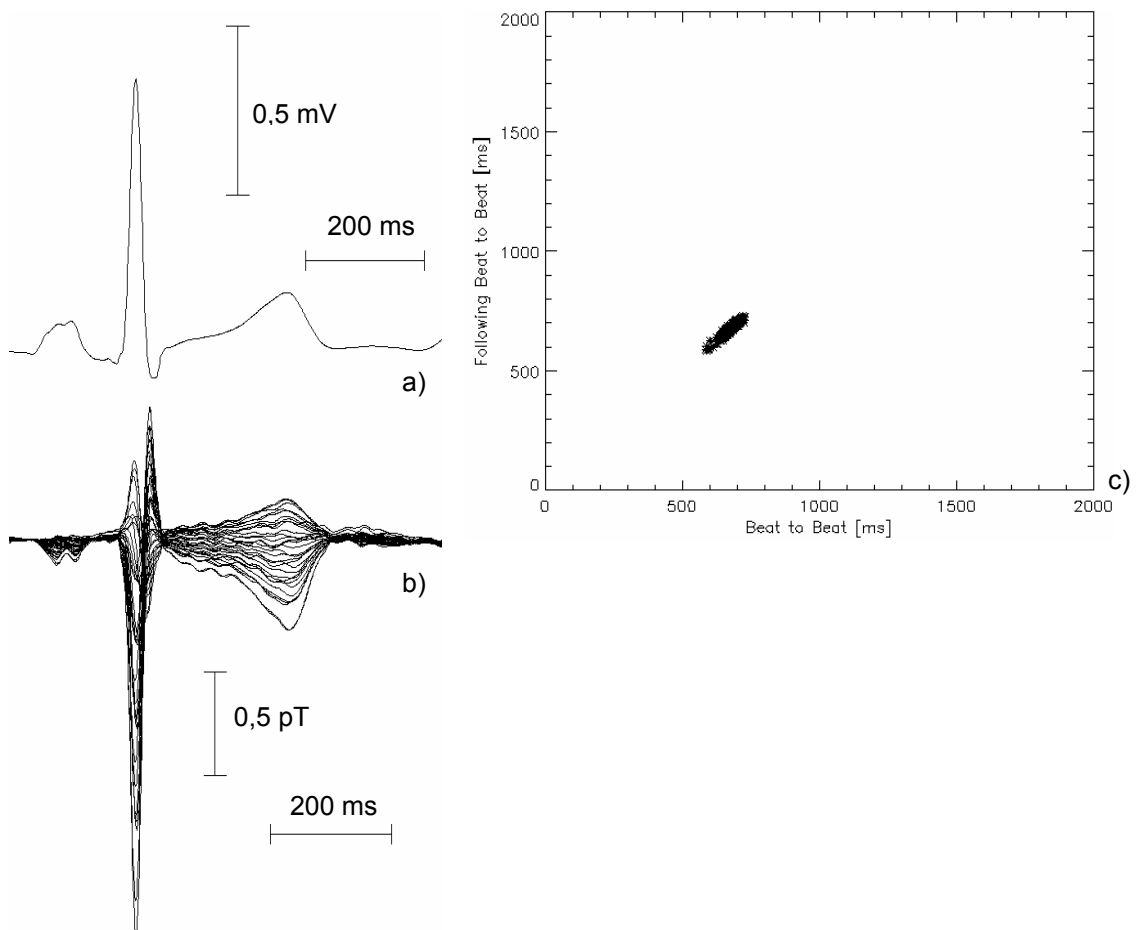


Abbildung 4: Überblick des Mittelungsverfahrens der mütterlichen Herzaktionen.

a) Gemittelter PQRST-Komplex des parallel aufgezeichneten EKGs. b) Gemittelte Kurven des Herzerregungszyklus aller 31 magnetischen Kanäle nach der Basislinienkorrektur. c) Der Beat-to-Beat-plot zeigt, dass alle mütterlichen Herzschläge detektiert wurden (Abszisse = Schlagabstand, Ordinate = folgender Schlagabstand).

Für die Subtraktion des kindlichen Herzsignals wurde der QRS-Komplex, der als Vorlage diente, aus dem Kanal mit dem stärksten fetalen MKG definiert. Die erste Mittelung der fetalen Herzschlagzeitpunkte wurde wieder mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,9 und einer RMS ratio im Bereich von 0,75 bis 1,25 durchgeführt. Wurden bei diesem Mittelungsdurchgang mindestens 86 % aller fetalen Herzaktionen detektiert, wurden Korrelationskoeffizient und RMS ratio entsprechend dem Algorithmus zur Subtraktion der mütterlichen Herzsignale variiert. Die basale fetale Herzfrequenz wurde vor der Messung mittels Doppler-Kardiographie bestimmt. Die erzeugte Triggerliste der fetalen Herzschläge wurde ebenfalls durch eine Darstellung der Schlagabstände auf Fehldetektionen überprüft. War die Darstellung frei von falsch-positiven Herzaktionen, konnte die Subtraktion von den biomagnetischen Daten erfolgen.

In Abbildung 5 ist die Mittelung der fetalen Herzaktionen dargestellt.

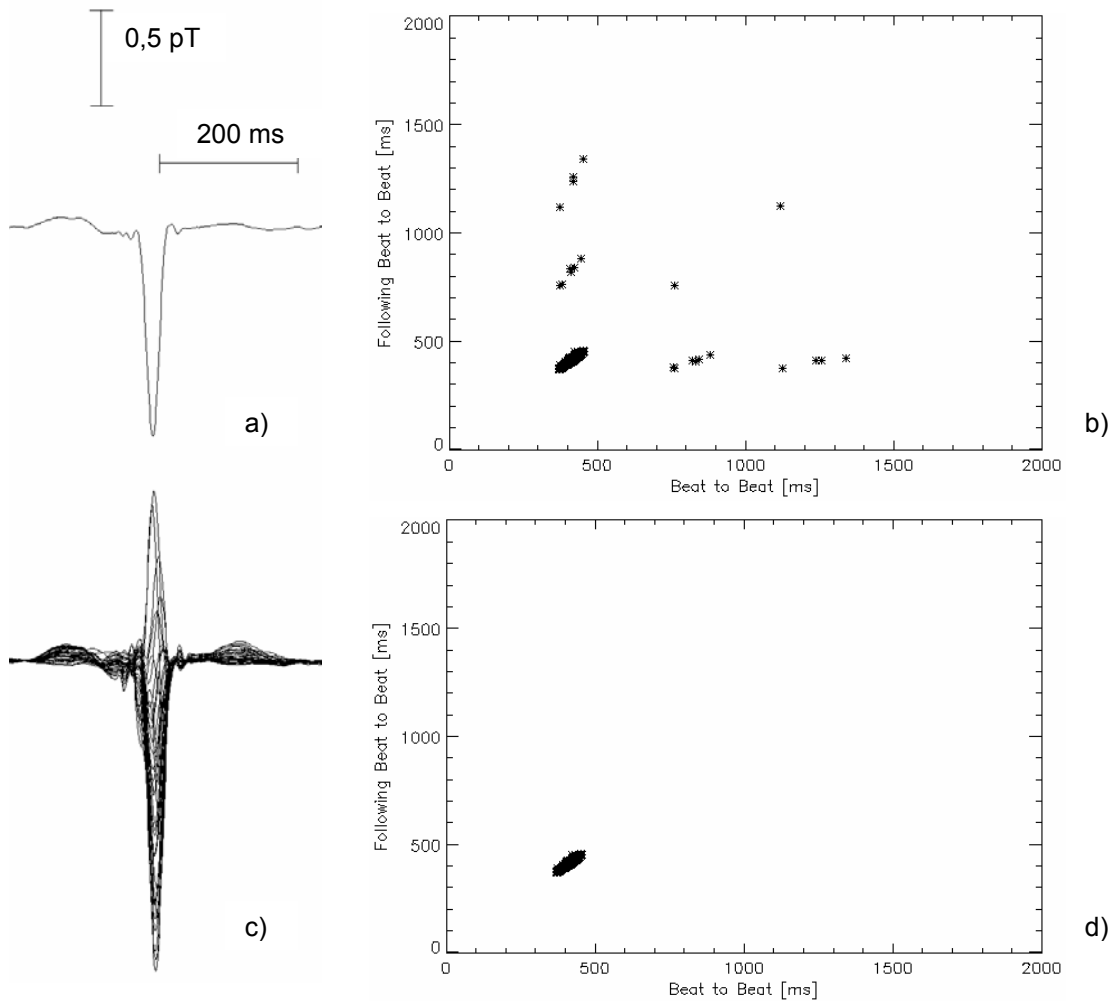


Abbildung 5: Mittelung der fetalen Herzaktionen

a) Gemittelte Herzaktion aus dem Kanal mit den deutlichsten fetalen Herzartefakten. b) Beat-to-Beat-plot mit nicht detektierten Herzschlägen. c) PQRST-Komplexe aller magnetischen Kanäle gemittelt nach Basislinienkorrektur. d) Beat-to-Beat-plot ohne Ausreißer.

Wurden bei der ersten Mittelung z.B. durch variable Signalstärke infolge von Kindsbewegungen weniger als 86 % der fetalen Herzaktionen detektiert, wurden Korrelationskoeffizient und RMS ratio nicht weiter verändert, und die gefundenen Herzsignale ohne vorherige Beurteilung der Darstellung der Schlagabstände subtrahiert. Anschließend wurden die Aufzeichnungen erneut nach verbliebenen fetalen QRS-Komplexen durchsucht und diese mit den gleichen Parametereinstellungen (Korrelationskoeffizient von 0,9; RMS ratio von 0,75 bis 1,25) wie beim ersten Durchgang subtrahiert. Dieser Algorithmus

wurde maximal dreimal wiederholt, beziehungsweise abgebrochen, wenn bei einer Mittelung weniger als 10 fetale QRS-Komplexe gefunden wurden.

Dieses Vorgehen wurde in unserer Arbeitsgruppe erarbeitet und auf seine Exaktheit evaluiert (Schneider et al., 2001b). Die schrittweise Subtraktion der mütterlichen und der fetalen Herzaktionen ist in Abbildung 6 dargestellt.

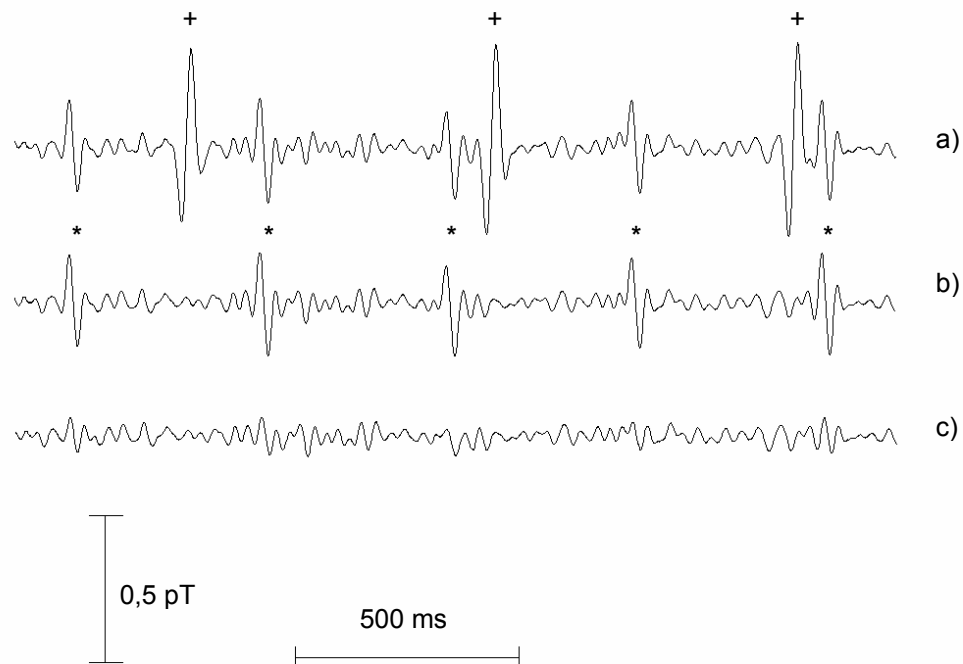


Abbildung 6: Subtraktion der mütterlichen und fetalen Herzartefakte.

a) Ausschnitt des gefilterten Rohsignals mit mütterlichen (+) und fetalen (*) QRS-Komplexen.
 b) + c) Der gleiche Ausschnitt nach der Subtraktion des mütterlichen Herzsignals (b) und nach der Subtraktion der kindlichen Herzaktion (c).

4.4.3. Signalanalyse

Die Auswertung bezüglich der Latenzen der auditorisch evozierten magnetischen Feldänderungen beim Kind bzw. Spannungsänderungen bei der Mutter erfolgte nach Mittelung mit der kommerziellen Auswertungssoftware CURRY™. Die Mittelung wurde mit Hilfe des tonsynchronen elektrischen Rechteckimpulses getriggert. Es wurde bei jedem der Kanäle jeweils der Zeitbereich 100 ms vor bis 750 ms nach Impulsbeginn gemittelt.

Alle Einzelmessungen wurden einer Leistungsspektralanalyse und einer Komplexitätsanalyse unterzogen, Latenzzeiten konnten nur bei den Messungen mit einem akustischen Stimulus (Zustand 2 und 4) bestimmt werden.

Da von den 31 fMEG-Kanälen nicht jeder Signale des fetalen Gehirns enthält, wurden aus den 31 Kanälen 4 Kanäle mit den stärksten biomagnetischen Antwortkurven auf den auditorischen Stimulus ausgewählt und gemittelt. Dies geschah, um nicht durch das gemeinsame Mitteln von Kanälen mit und ohne Signal des fetalen Gehirns die kortikale Reaktion zu nivellieren. Dabei wurde sichergestellt, dass diese 4 Kanäle zum Zeitpunkt der deutlichsten Komponente der AER durch ihre topografische Lage zum fetalen Kopf einen Teil eines Feldbildes des Dipols über dem fetalen Gehirn detektieren. Es wurde zur Bedingung gemacht, dass zwei benachbarte Kanäle einen negativen Ausschlag und die anderen beiden einen positiven Ausschlag zum Zeitpunkt der Komponente aufwiesen und die beiden Paare nicht unmittelbar nebeneinander lokalisiert waren. In Abbildung 7 wird dies anhand der Kanalauswahl bei einem Feten graphisch verdeutlicht.

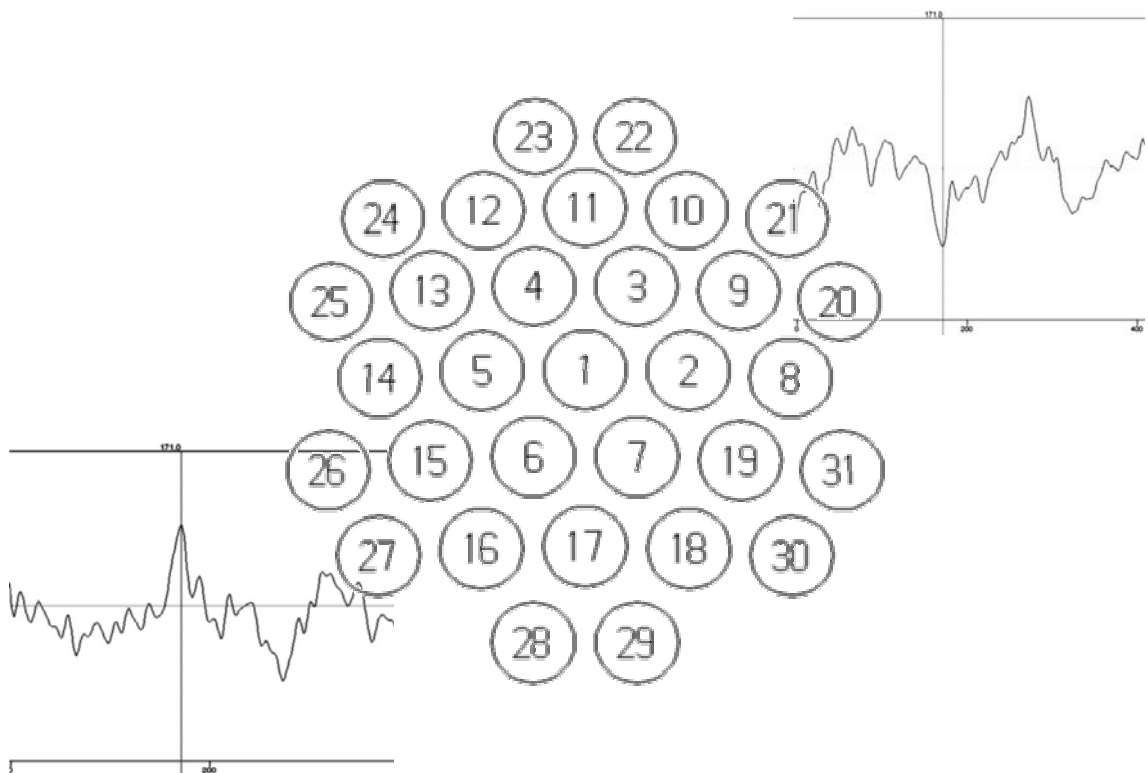


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Kanalauswahl.

Die 31 Nummerierten Kreise geben die Position der 31 fMEG-Kanäle graphisch wieder. Die beiden dargestellten Kurven zeigen einen Ausschnitt aus der AER des Feten. Eine Detektierte Komponente ist jeweils mit einem senkrechten Strich gekennzeichnet.

Für jede fMEG Messung mit auditorischer Stimulation wurden die 4 stärksten Kanäle anhand der beschriebenen Methode neu bestimmt.

Da im Ruhe-fMEG die 4 signalreichsten Kanäle nicht anhand der auditorisch evozierten Antwortkurven ermittelt werden konnten, wurden jeweils dieselben Kanäle wie für das unmittelbar folgende auditorisch evozierte fMEG gewählt.

Bei der fMEG können nicht wie beim mütterlichen EEG einzelne Kanäle vor und nach Betamethasonapplikation oder mit und ohne auditorische Stimulation miteinander verglichen werden (z.B. Kanal C_Z vor Betamethason mit Kanal C_Z nach Betamethason), da es unwahrscheinlich ist, dass sich die fMEG-Kanäle bei allen Messungen über derselben Hirnregion des Feten befinden. Deshalb wurden die Ergebnisse der 4 ausgewählten fMEG-Kanäle gemittelt. Dieses Vorgehen wurde bei allen Feten angewendet, dabei war weder ein Betamethasoneffekt noch ein Effekt der auditorischen Stimulation auf die spektrale Eckfrequenz und die Komplexität der registrierten Signale nachweisbar.

Um sicherzustellen, dass aus den 31 fMEG-Kanälen die 4 Kanäle ausgewählt wurden, welche außer der deutlichsten AER auch bezüglich der Spektral- und Komplexitätsanalyse die deutlichste kortikale Aktivität widerspiegeln, wurden von einigen Messungen alle 31-Kanäle der Spektral- und Komplexitätsanalyse unterzogen. Zuerst wurden dann die Einzelwerte der Kanäle innerhalb einer Messung miteinander verglichen, danach wurde für jeden der 4 Zustände ein Mittelwert aus den 31 fMEG-Kanälen bestimmt. Die Mittelwerte wurden miteinander verglichen.

Von den registrierten mütterlichen EEG-Daten wurden alle 9 Kanäle einer Leistungsspektralanalyse unterzogen.

Für einige Messungen wurde die Komplexität für alle 9 EEG-Kanäle berechnet. Da sich hierbei in den beiden temporalen Kanälen und im zentralen Kanal kein Betamethasoneffekt nachweisen ließ, wurden zur Minimierung der enormen Rechenleistung die Kanäle ausgewählt, welche bei der linearen Leistungsspektralanalyse den deutlichsten Betamethasoneffekt zeigten. Dies waren jeweils die beiden frontalen, parietalen und okzipitalen EEG-Kanäle. Für diese 6 Kanäle wurde die Komplexität für alle Messungen bestimmt.

4.4.3.1. Bestimmung der Latenzzeiten der AER des fetalen Gehirns

Nach der Subtraktion der Artefakte durch fetale und maternale Herzaktionen wurde das Signal-Rausch-Verhältnis durch folgende Maßnahmen weiter verbessert:

- Software-Filterung: Es wurde ein linearer Fourier-Filter im Frequenzband von 2,7 bis 20 Hz ausgewählt (Wakai et al., 1996; Lengle et al., 2001; Schleussner et al., 2001b; Schneider et al., 2001b). Des Weiteren wurden die Rohdaten mit einem Notch Filter mit einer Frequenz von 50 Hz gefiltert.
- Basislinienkorrektur: Die Basislinienkorrektur der gemittelten Antwortkurven wurde im Bereich der letzten 80 ms vor dem akustischen Stimulus (Trigger) durchgeführt, da dieser Bereich als signalfrei angesehen wurde (Schneider et al., 2001b).
- Common Mode Rejection nullter Ordnung: Die Common Mode Rejection stellt ein mathematisches Verfahren dar, um Störungen von niederfrequenten externen Feldern, die alle Aufzeichnungskanäle in annähernd gleicher Weise beeinflussen, zu reduzieren (Curry Userguide). Das mittlere Messsignal aller 31 Kanäle wird zu 0 gesetzt, indem für jeden Messpunkt (1 ms^{-1}) das arithmetische Mittel berechnet und danach in jedem der 31 Kanäle vom tatsächlichen Messpunkt abgezogen wird (Curry Userguide).

Für die Auswertung der Antwortkurven wurden die gemittelten Signale aller magnetischen Kanäle aufeinander abgebildet („Butterfly plot“), außerdem wurde die so genannte „Mean Global Field Power“ (MGFP) dargestellt. Die MGFP entspricht mathematisch der Root Mean Square über die 31 Aufzeichnungskanäle.

Die vorläufige Detektion erfolgte ausschließlich durch die visuelle Unterscheidbarkeit einer fetalen auditorisch evozierten Feldänderung vom Rauschen. Zeigte sich im Butterfly plot der 31 Kanäle eine deutliche synchrone bipolare Feldänderung und ein entsprechender peak in der MGFP, wurde dieser Zeitpunkt vorläufig als Latenz detektiert. Die genaue Bestimmung der vorläufigen Latenzzeit erfolgte anhand des Maximums der MGFP.

Lagen die vorläufig detektierten Latenzen in Zustand 2 und Zustand 4 (je ca. 250 Trigger gemittelt) einer Messsitzung und in deren Verknüpfung mit nachfolgender erneuter Mittelung (ca. 500 Trigger) in einem Fünf-Prozent-Bereich, wurden sie als endgültig detektiert angesehen (Ohlrich et al., 1978; Rotteveel et al., 1986; Goodin et al., 1994; Nuwer et al., 1994). Der Mittelwert aus den drei primär detektierten Latenzzeiten wurde in die Vergleichsstudie mit einbezogen.

Eine Antwortkurve des fetalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Feldlinienverteilung der Komponente P2pm ist in Abbildung 9 (S. 35) am Beispiel eines Feten in der 30. SSW wiedergegeben.

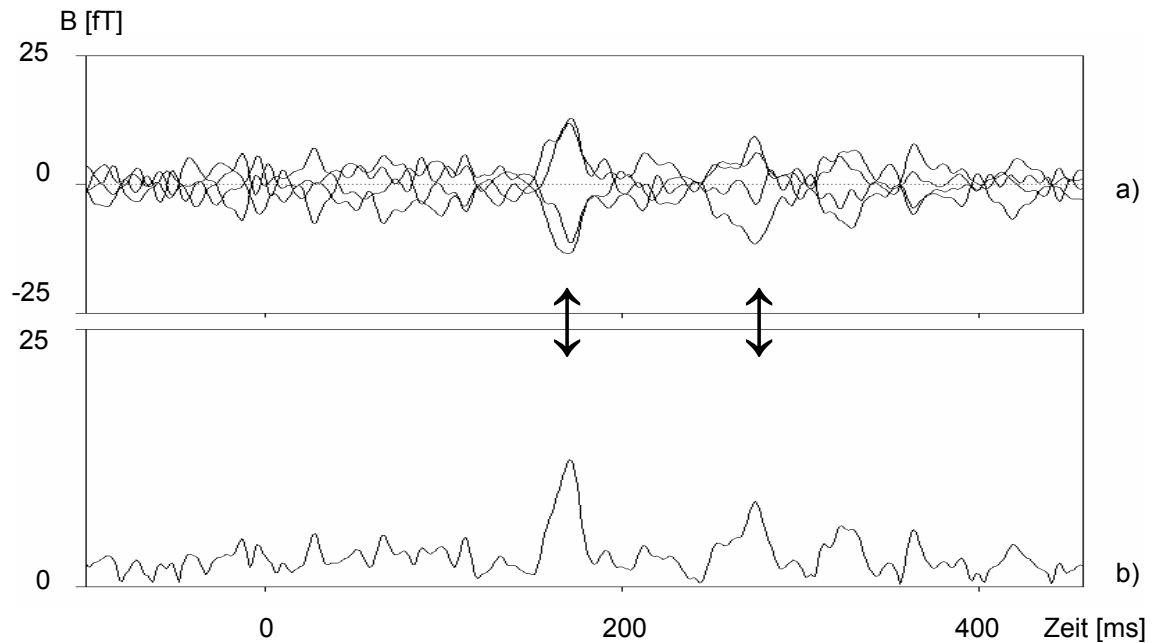


Abbildung 8: Antwortkurve des fetalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus.

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurden für diese Darstellung nur die 4 Kanäle mit der maximal positiven und negativen Amplitude ausgewählt und der Zeitbereich auf 400 ms nach dem Trigger begrenzt. Die beiden Doppelpfeile markieren detektierbare Komponenten. a) 4 Kanäle mit der stärksten Amplitude im Butterflyplot. b) Darstellung der Mean Global Field Power MGFP. B steht für die Feldstärke.

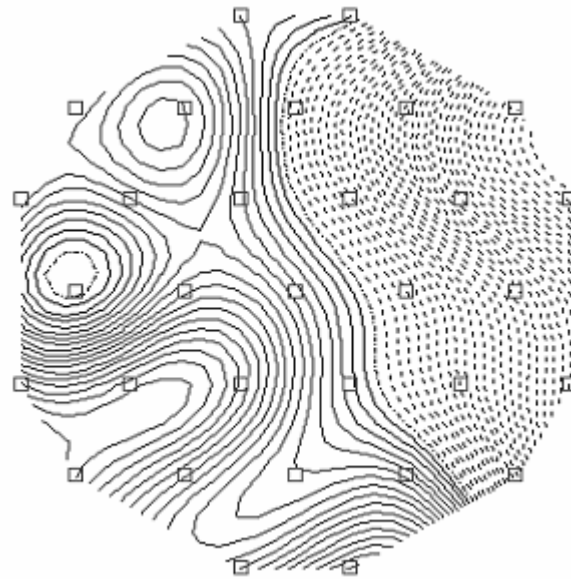


Abbildung 9: Feldlinienverteilung der Komponente P2pm.

Die Feldlinienverteilung der Komponente P2pm, hier am Beispiel eines Feten in der 30. SSW, ergab zum Zeitpunkt der maximalen Feldstärke eine Dipolkonfiguration. Die Quadrate geben die Position der 31 biomagnetischen Kanäle wieder.

4.4.3.2. Bestimmung der Latenzzeiten der AER des maternalen Gehirns

Die Bestimmung der Latenz und der Latenzamplitude des mütterlichen Gehirns auf einen akustischen Stimulus erfolgte aus den aufgezeichneten EEG-Daten. Messbare Einflüsse durch kindliche und mütterliche Herzaktionen traten bei EEG-Messungen nicht auf und mussten folglich auch nicht subtrahiert werden. Entsprechend der Auswertung der fetalen Latenzzeiten wurden zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zwei Fourier Filter auf die EEG Rohdaten angewendet: der erste in einem Frequenzband von 0 bis 50 Hz und der zweite Filter, ein Butterworth-Fourier-Filter 3. Ordnung, im Frequenzbereich von 0,3 bis 40 Hz. Des Weiteren wurde eine Basislinienkorrektur in den 80 ms vor Beginn des akustischen Stimulus durchgeführt.

Die Bestimmung der Latenz auf den akustischen Stimulus erfolgte ausschließlich aus dem EEG-Kanal C_z und nicht wie beim Feten aus der MGFP. Der Kanal C_z wurde gewählt, da sich in ihm die deutlichste Antwort auf den akustischen Reiz bezüglich der untersuchten Komponenten zeigte (Picton et al., 1974b). Außerdem ließen sich so außer der Latenzzeit auch die Latenzamplitude und deren Vorzeichen bestimmen. Als Amplitude einer Latenzzeit wurde der Abstand des Latenzzeit-Peaks von der Basislinie bezeichnet, als

Latenzzeit der zeitliche Abstand vom auditorischen Stimulus zum Latenzzeit-Peak. Eine typische Antwortkurve des maternalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus ist in Abbildung 10 wiedergegeben.

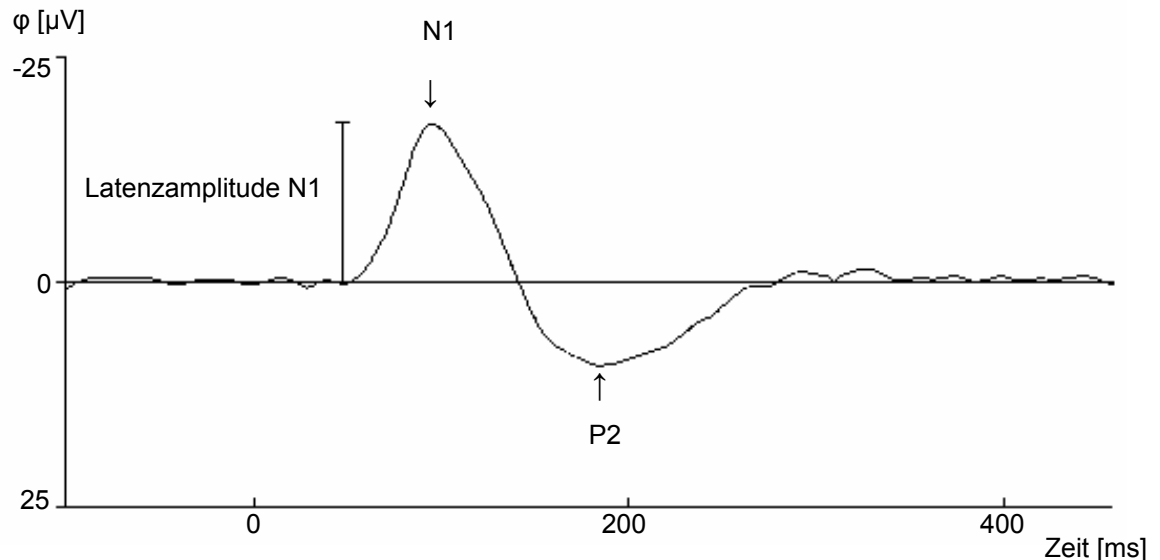


Abbildung 10: Antwortkurve des maternalen Gehirns auf den akustischen Stimulus.

Dargestellt ist der nach Trigger gemittelte Kanal C_z des mütterlichen EEG. Die Pfeile markieren die detektierten Latenzzeiten N1 und P2. Eine Latenzamplitude ist am Beispiel der Latenzamplitude N1 dargestellt. Es ist ein Zeitbereich von 400 ms nach Trigger dargestellt. Negativität ist oben.

4.4.3.3. Klassifikation und Terminologie der detektierten Latenzzeiten

Die Klassifikation der detektierten Komponenten kortikaler auditorisch evozierter Potentiale erfolgte in Anlehnung an Rotteveel et al. in der Annahme, dass magnetoencephalographische und elektroencephalographische Daten grundsätzlich miteinander vergleichbar sind (Naatanen & Picton, 1987). Rotteveel et al. haben mittels EEG-Ableitung bei Frühgeborenen (25-52 Wochen post conceptionem) Referenzen für altersabhängige Latenzzeitbereiche etabliert (Rotteveel et al., 1987a).

Der von ihnen vorgeschlagenen Terminologie der aufeinander folgenden Komponenten P1p, N1p, P2p, N2p (p steht für prämaturo) auditorisch evozierter Potentiale bei Frühgeborenen wurde zur terminologischen Unterscheidbarkeit der Buchstabe „m“, für „magnetisch“, angehängt (Schneider et al., 2001a).

Bei der Mutter konnte die Komponente N1 (N100) in allen artefaktfreien EEG-Aufzeichnungen als negativer Peak im Zeitbereich um 100 ms detektiert werden. Als P1 wurde der Peak unmittelbar vor der Komponente N1 bezeich-

net. Das nach einem Vorzeichenwechsel vom Negativen ins Positive direkt auf die Komponente N1 folgende Maximum wurde als P2-Latenz detektiert.

4.4.3.4. Leistungsspektralanalyse

Die Auswertung bezüglich der Leistungsspektralanalyse erfolgte unter Anwendung der Analysesoftware „ATISA“ für WindowsTM, die vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena entwickelt wurde. Das Leistungsspektrum von unmittelbar aufeinander folgenden Abschnitten von 4 Sekunden Dauer wurde mit einer Fast-Fourier-Transformation berechnet. Die Abtastfrequenz wurde zur Reduktion der Datenmenge von 1000 Hz auf 125 Hz heruntergesetzt.

Die spektrale Leistung wurde in folgenden Frequenzbändern berechnet: Gesamtleistung (1,5 – 30 Hz), Delta-Band (1,5 – 4 Hz), Theta-Band (4 – 8 Hz), Alpha-Band (8 – 13 Hz), Beta-Band (13 – 30 Hz). Artefakte wurden durch visuelle Kontrolle eliminiert.

Die spektrale Eckfrequenz des Gesamtbandes gilt als sensitivster Parameter der Leistungsspektralanalyse und wurde deshalb ebenfalls bestimmt (Szeto, 1990). Sie stellt die Frequenz dar, unterhalb derer sich 95% der spektralen Leistung befinden.

Aufgrund der individuellen Unterschiede der absoluten spektralen Leistung (unterschiedliche Übergangswiderstände) wurde die Bandleistung zur Gesamtleistung ins Verhältnis gesetzt und als relative Bandleistungen miteinander verglichen. War bei einer Messung das relative Leistungsspektrum eines der 4 Frequenzbänder außerhalb des Bereiches Mittelwert \pm der doppelten Standardabweichung, wurde die Messung von dieser Auswertung ausgeschlossen. War zum Beispiel die Delta-Bandleistung zu hoch, bestand die Gefahr, dass die Probandin während der Messung nicht aufmerksam war oder sogar geschlafen hat.

4.4.3.5. Komplexitätsanalyse

Für die nichtlineare EEG-Analyse wurde ein von Frau Dipl.-Math. Karin Schmidt am Institut für Pathophysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena entwickelter Algorithmus zur Schätzung eines Punktvorhersagefehlers genutzt

(Schmidt et al., 1997; Schmidt et al., 1999), der auf dem Wolf-Algorithmus für die Schätzung des führenden Lyapunowexponenten beruht.

Theoretischer Ausgangspunkt des Algorithmus ist eine eindimensionale Zeitreihe $\{x(t_i)\}_{i=1,\dots,n}$ als Projektion des zu untersuchenden Prozesses. Laut Takens ist es möglich, mit Hilfe eines Verzögerungsparameters τ eine solche Zeitreihe in einen multidimensionalen Raum einzubetten (Takens, 1981). Diese Einbettung erfolgt als:

$$Y(t_i) = \{x(t_i), x(t_i - \tau), \dots, x(t_i - (D_e - 1)\tau)\}, \quad (1)$$

wobei $i=1,\dots,(D_e-1)\tau$ gilt, und τ die Verzögerungszeit, D_e die Einbettungsdimension, $\{x(t_i)\}_{i=1,\dots,n}$ die gemessene Zeitreihen und $\{Y(t_i)\}_{i=1,\dots,n-(D_e-1)\tau}$ die Trajektorien im Phasenraum bezeichnet.

Beginnend mit einem beliebigen Punkt $y(t_i)$ wird nach dem (im Euklidischen Sinne) nächsten Nachbarpunkt im Phasenraum gesucht. Die Entfernung dieses Punktes zum Ausgangspunkt sei $D(t_i)$. Nach einer spezifischen Entwicklungszeit k ist die Entfernung der untersuchten Punkte im Phasenraum $D'(t_{i+k})$. Diese Prozedur wird für jeden Punkt $y(t_i)$ im Phasenraum wiederholt. Die einzelnen Vorhersagefehler $\{PVF_i\}_{i=1,\dots,n-(D_e-1)\tau-k}$ für jeden Zeitpunkt i können entsprechend folgender Formel berechnet werden.

$$VF_i = \frac{f}{k} \log_2 \frac{D'(t_{i+k})}{D(t_i)} \quad (2)$$

Dabei gilt: $i=1,\dots,n-(D_e-1)\tau-k$, t_i bezeichnet den aktuellen Zeitpunkt, $D(t_i)$ den kleinsten Euklidischen Abstand zum Zeitpunkt t_i , $D'(t_{i+k})$ den entwickelten Abstand zum Zeitpunkt t_{i+k} , k die Entwicklungsschritte, f die Abtastrate und VF_i die einzelnen geschätzten Vorhersagefehler.

Die logarithmische Beziehung (2) drückt den Grad der Abhängigkeit des Verlaufes der untersuchten Punkte von den Initialbedingungen aus und ist ein Maß für die lokale exponentielle Divergenz bzw. Konvergenz benachbarter Trajektorien im Phasenraum.

Die lokale exponentielle Divergenz bzw. Konvergenz definiert die theoretische Vorhersagbarkeit und damit Kausalität der zu untersuchenden Zeitreihe.

$D'(t_{i+k}) > D(t_i)$ ist äquivalent zu einer Divergenz der untersuchten Punkte im Phasenraum. Es resultiert $VF_i > 0$. Kleine Änderungen der Initialbedingungen begründen damit große Veränderungen über die Zeit. Ein hoher positiver Wert des Vorhersagefehlers bedeutet eine sehr niedrige Vorhersagbarkeit oder Kausalität, $VF_i \leq 0$ repräsentieren einen periodischen bzw. quasiperiodischen Prozess oder Konvergenz in Richtung eines Gleichgewichtszustandes.

Der Punktvorhersagefehler wurde für jeden vorhandenen Datenpunkt berechnet, d.h. für jeden Zeitpunkt wurde die theoretische Vorhersagbarkeit des weiteren Verlaufes der Zeitreihe geschätzt. Die resultierende Zeitreihe der einzelnen Vorhersagefehler wurde anschließend mit einem Rechteckfenster geglättet (Fensterlänge 500 Datenpunkte bzw. 4 sec).

Zusätzlich wurden die einzelnen Punktvorhersagefehler für definierte EEG- bzw. fMEG-Abschnitte (Messung 1-4) gemittelt, um eine mittlere Aussage für die jeweils zu untersuchenden EEG- bzw. fMEG- Abschnitte zu erhalten.

Wie bei allen nichtlinearen Verfahren hängen die absoluten Werte des Vorhersagefehlers von einer ausreichend großen Zahl an Datenpunkten und verschiedenen speziellen Parametern wie der Einbettungsdimension D_e , der Zeitverzögerung τ sowie der Entwicklungszeit k ab. Nach sorgfältiger Testung aller Parameter wurde eine Einbettungsdimension von 16, eine Verzögerungszeit von 72 ms und eine Entwicklungszeit von 80 ms gewählt. EEG- bzw. fMEG-Abschnitte von 250 s Dauer in jeder Messung (das entspricht bei der gewählten Abtastfrequenz von 125 Hz 31250 Datenpunkten) erwiesen sich als ausreichend für die Berechnung des Punktvorhersagefehlers.

4.5. Statistische Verfahren

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS für Windows in der Version 10.0 genutzt.

Der Vergleich auf Mittelwertunterschiede von Latenzzeiten bei Feten sowie von Latenzzeiten und deren Amplituden bei den Müttern vor und nach Betamethasongabe wurde mit einem t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Als Vorbereitung dafür wurden die Differenzen der Latenzzeiten und der Latenzamplituden mit einem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

Die Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse und der nichtlinearen Komplexitätsanalyse bezüglich des mütterlichen EEGs wurden für jeden Kanal mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung untersucht. Mit dieser auf dem allgemeinen linearen Modell basierenden Prozedur können Nullhypothesen über die Effekte der Innersubjektfaktoren getestet werden. Sowohl die Wechselwirkungen zwischen den Faktoren als auch die Auswirkungen einzelner Faktoren kann untersucht werden.

Die zwei Faktoren waren die 4 Zustände einer Messsitzung und die Betamethason Applikation (1 = ja, 2 = nein). Die ANOVA mit Messwiederholung setzt voraus, dass alle Werte eines Patienten vorhanden sind. Fehlt ein Wert, wird der Patient von dieser statistischen Untersuchung ausgeschlossen. Bei 4 der 12 Frauen mussten Werte aufgrund von zu großen Abweichungen vom Mittelwert (größer 2fache Standardabweichung) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Bei einer Frau wurden nur die Messungen im Zustand 1 und 2 durchgeführt. Insgesamt konnten somit 7 Probandinnen in die statistische Untersuchung mit einer ANOVA einbezogen werden. Wurde die Verknüpfung einzelner Innersubjektfaktoren signifikant, wurde für jeden dieser Faktoren eine einfaktorielle ANOVA mit den übrigen als Innersubjektfaktoren durchgeführt.

Wegen des kleinen Stichprobenumfangs konnte im Mauchly-Test auf Sphärizität diese nicht angenommen werden. Deshalb wurden die Freiheitsgrade mit Greenhouse-Geisser-Epsilon korrigiert. Für kleine Stichprobenumfänge verhält sich diese Korrektur extrem konservativ.

Die Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse des fetalen Gehirns wurden nach der Prüfung auf Normalverteilung einem t-Test für gepaarte Stichproben unterzogen.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

5.1. Überblick über die ermittelten Messdaten

Vor und nach jeder Messsitzung wurde die Lage des Feten und der Abstand des kindlichen Kopfes zur Bauchoberfläche der Mutter mittels Ultraschalluntersuchung bestimmt.

Während der 24 Messsitzungen befanden sich die Feten neunmal in der 1. Schädellage (SL), zehnmal in der 2. SL, zweimal in Becken-End-Lage und einmal in dorso-anteriorer SL. In allen Messsitzungen konnte vor und nach den 4 Messungen die gleiche fetale Lage detektiert werden. Bei 4 Feten war die Lage in den beiden Messsitzungen unterschiedlich.

Der Abstand des fetalen Kopfes zur Oberfläche des mütterlichen Baches lag zwischen 1,5 und 4,7 cm (Mittelwert: $2,6 \pm 0,6$ cm).

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Vollständigkeit der erhobenen Messdaten.

Tabelle 4: Übersicht über die Messdaten

	Anzahl	
	Kind (fMEG)	Mutter (EEG)
Probandenzahl	12	12
Gesamtzahl der Messsitzungen	24	24
Messsitzungen mit 2 Aufzeichnungen	4	4
Messsitzungen mit 4 Aufzeichnungen	20	20
Ausschluss aufgrund technischer Störungen	4	0
Auswertbare Messsitzungen	20	24
Auswertbare Aufzeichnungen	76	88
Aufzeichnungen in Ruhe (Zustand 1)	38	24
Aufzeichnungen mit auditorischem Stimulus (Zustand 2)	38	24
Aufzeichnungen mit Konzentrationsaufgabe (Zustand 3)	0	20
Aufzeichnungen mit Konzentrationsaufgabe und akustischem Stimulus (Zustand 4)	0	20

5.2. Auditorisch evozierte Reaktionen (AER)

5.2.1. Auditorisch evozierte Feldänderungen im fMEG

5.2.1.1. Qualität der durchgeführten Messungen

Entsprechend der Untersuchung von Schneider et al. lag das gemittelte Gesamtrauschen der biomagnetischen Rohdaten im Mittel bei 12 ± 5 fT. Durch die beschriebene Artefaktreduktion durch Subtraktion der mütterlichen und fetalen Herzaktionen und anschließende Filterung wurde ein Gesamtrauschen von 7 ± 4 fT erreicht (Schneider et al., 2001b). Damit wurde ein Signal-Rausch-Verhältnis von unter 2:1 erreicht.

5.2.1.2. Detektionsrate

Jede der 20 auswertbaren Messsitzen mit akustischem Stimulus wurden nach dem beschriebenen Verfahren auf endgültig detektierbare Latenzzeiten untersucht. Die gefundenen Latenzzeiten auf den auditorischen Stimulus wurden in Anlehnung an die bei Frühgeborenen beschriebenen, konzeptionsalterabhängigen Latenzzeitbereiche einzelnen Komponenten zugeordnet (Rotteveel et al., 1987c). Da es sich hier um einen intraindividuellen Vergleich der Latenzzeiten vor und 24 Stunden nach der ersten Gabe von Betamethason handelt, konnten nur Komponenten berücksichtigt werden, die in beiden Messsitzen eines Feten detektiert wurden.

Es konnten insgesamt 5 verschiedene Komponenten detektiert werden:

- P1pm im Bereich 67 ms bis 89 ms (Mittelwert \pm SD: 76 ± 9 ms)
- N1pm im Bereich 100 ms bis 122 ms (Mittelwert \pm SD: 109 ± 9 ms)
- P2pm im Bereich 150 ms bis 228 ms (Mittelwert \pm SD: 186 ± 20 ms)
- N2pm im Bereich 204 ms bis 318 ms (Mittelwert \pm SD: 260 ± 34 ms)
- P3pm im Bereich 414 ms bis 561 ms (Mittelwert \pm SD: 474 ± 36 ms)

Zu Überschneidungen kommt es durch die abhängig vom Konzeptionsalter unterschiedlichen Komponentenbereiche.

In jeder Messsitzen konnte mindestens eine Komponente detektiert werden.

Einen Überblick der Detektionsraten der einzelnen Komponenten gibt Tabelle 5. Die höchste Detektionsrate ergab sich in beiden Messsituationen für die P2pm, die niedrigste für P1pm und N1pm.

Tabelle 5: Überblick der Detektionsraten der einzelnen Komponenten.

	n	Gesamt		P1pm		N1pm		P2pm		N2pm		P3pm	
		x	%	x	%	x	%	x	%	x	%	x	%
1	10	10	100	3	30	3	30	9	90	7	70	6	60
2	10	10	100	2	20	2	20	9	90	6	60	7	70
3	20	20	100	4	20	4	20	18	90	10	50	10	50

1: Messsituationen vor Betamethason Applikation (Kontrolle), 2: Messsituationen 24 Stunden nach erster Betamethason Applikation, 3: Messsituationen, die in die intraindividuelle Vergleichsstudie mit einbezogen werden konnten, da in beiden Messsituationen die entsprechende Komponente detektiert werden konnte.

5.2.1.3. Latenzzeiten

Bei allen detektierten Komponenten konnte eine Verlängerung der Latenz des fetalen Gehirns auf einen auditorischen Stimulus unter Betamethasoneinfluss beobachtet werden (Abb. 11, S. 44). Bei den Latenzen P1pm und N1pm konnte dieses Ergebnis aufgrund der zu niedrigen Fallzahl jedoch nicht statistisch gesichert werden. Auch die Änderungen der Mittelwerte der Komponenten N2pm und P3pm können nicht auf Signifikanz untersucht werden, da jeweils nur fünf Paare verglichen werden konnten. Es lässt sich jedoch feststellen, dass sich die Latenzzeit N2pm in 4 von 5 Fällen und die Latenzzeit P3pm in allen 5 Fällen verlängert hat (Abb. 11, S. 44).

Ein statistischer Test konnte nur für die Komponenten P2pm (9 Paare) durchgeführt werden.

Die Verlängerung des Mittelwertes der Latenzzeit P2pm von 180 ± 16 ms auf 192 ± 23 ms war signifikant ($p < 0,05$; Abb. 11, S. 44).

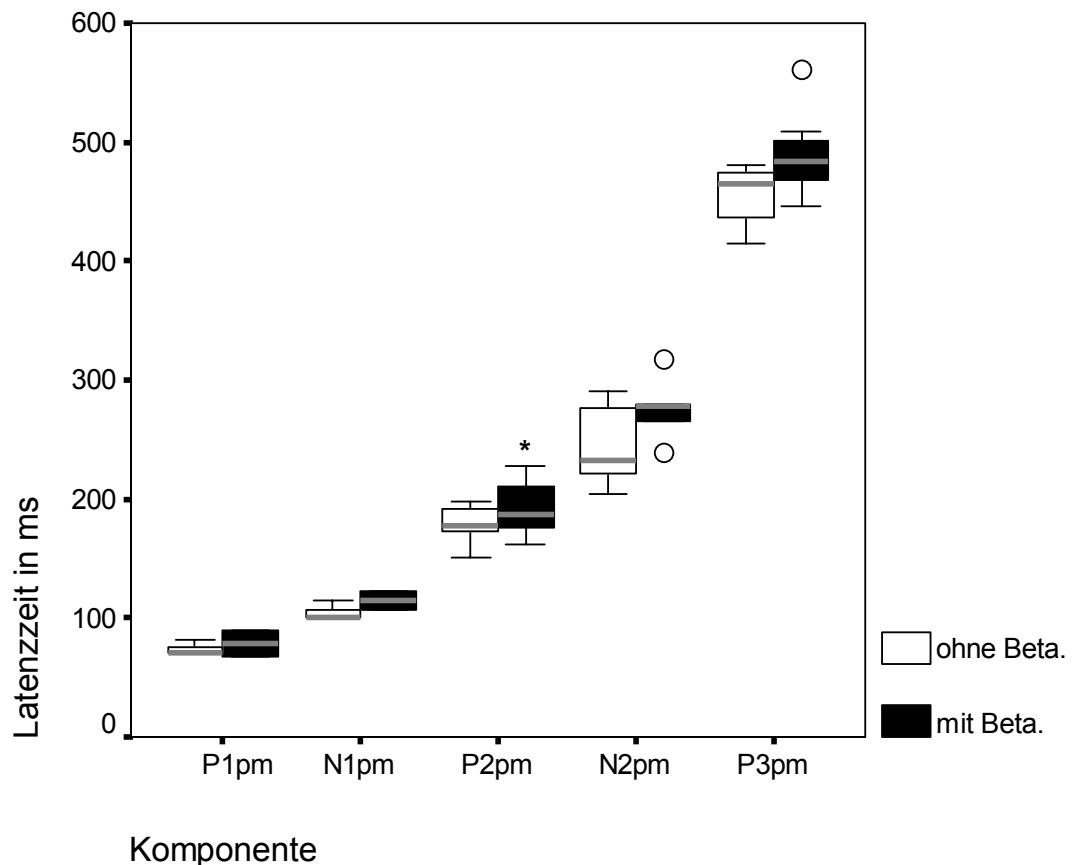


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Veränderungen der Latenzzeiten einzelner Komponenten in Abhängigkeit von Betamethason.

Die Box wird vom ersten und dritten Quartil (25. bzw. 75. Perzentil) begrenzt. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils bis zum höchsten und niedrigsten Wert, sofern sie keine Ausreißer sind. Die quer über die Box gelegte graue Linie gibt die Lage des Medians wieder. Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb liegen, werden mit einem Kreis gekennzeichnet. Dies gilt für alle in dieser Arbeit wiedergegebenen Boxplots. * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrolle derselben Komponente.

In Tabelle 6 (S. 45) sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Komponenten in Abhängigkeit von Betamethasonapplikation dargestellt. Es wurden nur Komponenten berücksichtigt, die bei einem Feten in beiden Messsitzungen detektiert wurden. Die einzelnen Messwerte sind in Appendix 1 (S. 81) wiedergegeben.

Tabelle 6: Mittelwert \pm Standardabweichung der einzelnen Komponenten in Abhängigkeit von Betamethason. Alle Werte (außer n) sind Angaben in ms.

Komponente	Betamethason		n
	nein	ja	
P1pm	71 \pm 0	78 \pm 16	2
N1pm	100 \pm 0	115 \pm 11	2
P2pm	180 \pm 16	192 \pm 23	9
N2pm	257 \pm 34	278 \pm 28	5
P3pm	464 \pm 17	498 \pm 41	5

5.2.2. Auditorisch evozierte Potentiale im maternalen EEG

5.2.2.1. Qualität der durchgeführten Messungen

Das gemittelte Gesamtrauschen von $0,9 \pm 0,2 \mu\text{V}$ der aufgezeichneten EEG Rohdaten konnte durch die Filterung auf $0,7 \pm 0,2 \mu\text{V}$ signifikant verbessert werden ($p < 0,001$).

5.2.2.2. Detektionsrate

In 43 der 44 Aufzeichnungen mit auditorischem Stimulus konnten mindestens 2 verschiedene Komponenten detektiert werden.

Appendix 2 (S. 81) gibt einen Überblick über die Einzelmesswerte.

Es wurden 3 verschiedene Komponenten ausgewertet:

- P1 im Bereich 48 bis 84 ms (Mittelwert: 72 ± 8 ms)
- N1 im Bereich 88 bis 108 ms (Mittelwert: 98 ± 5 ms)
- P2 im Bereich 142 bis 204 ms (Mittelwert: 171 ± 16 ms)

Die beiden Komponenten N2 und P3 waren in den meisten Messungen nicht eindeutig abzugrenzen und flossen daher nicht in die weitere Auswertung mit ein. In Tabelle 7 sind die Detektionsraten der einzelnen Komponenten wiedergegeben.

Tabelle 7: Überblick der Detektionsraten der einzelnen Komponenten.

Zustand															
P1				N1				P2							
	n	Gesamt		2		4		2		4		2		4	
		x	%	x	%	x	%	x	%	x	%	x	%		
1	12	12	100	11	92	9	75	12	100	10	83	12	100	10	83
2	12	12	100	9	75	8	67	11	92	10	83	11	92	10	83
3	24	24	100	18	75	16	67	22	92	20	83	22	92	20	83

1 Messsitzungen vor Betamethasonapplikation (Kontrolle), 2 Messsitzungen 24 Stunden nach erster Betamethasonapplikation, 3 Messsitzungen, die in die intraindividuelle Vergleichsstudie mit einbezogen werden konnten, da in beiden Messsitzungen die entsprechende Komponente detektiert werden konnte. Zustand 2 = AEP ohne Konzentrationsaufgabe, Zustand 4 = AEP mit Konzentrationsaufgabe.

5.2.2.3. Latenzzeiten

Bei der Untersuchung der auditorisch evozierten Reaktion des maternalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus konnten für jede der 3 ausgewerteten Komponenten mindestens 8 Paare für den intraindividuellen Vergleich detektiert werden.

Bei den Komponenten P1 und N1 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messsitzungen vor und nach Betamethasonapplikation (Abb. 12, S. 47). Wie in Tabelle 7 dargestellt, verlängerte sich im Zustand 2 (AEP) der Mittelwert der Komponente P2 unter Betamethasoneinfluss signifikant um ca. 6 ms ($p < 0,05$; Abb. 12). Im Zustand 4 (AEP + Konzentrationsaufgabe) verstärkte sich der Effekt von Betamethason auf die P2-Latenzzeit. Sie verlängerte sich unter der Konzentrationsaufgabe signifikant um 16 ms ($p < 0,05$, Abb. 12).

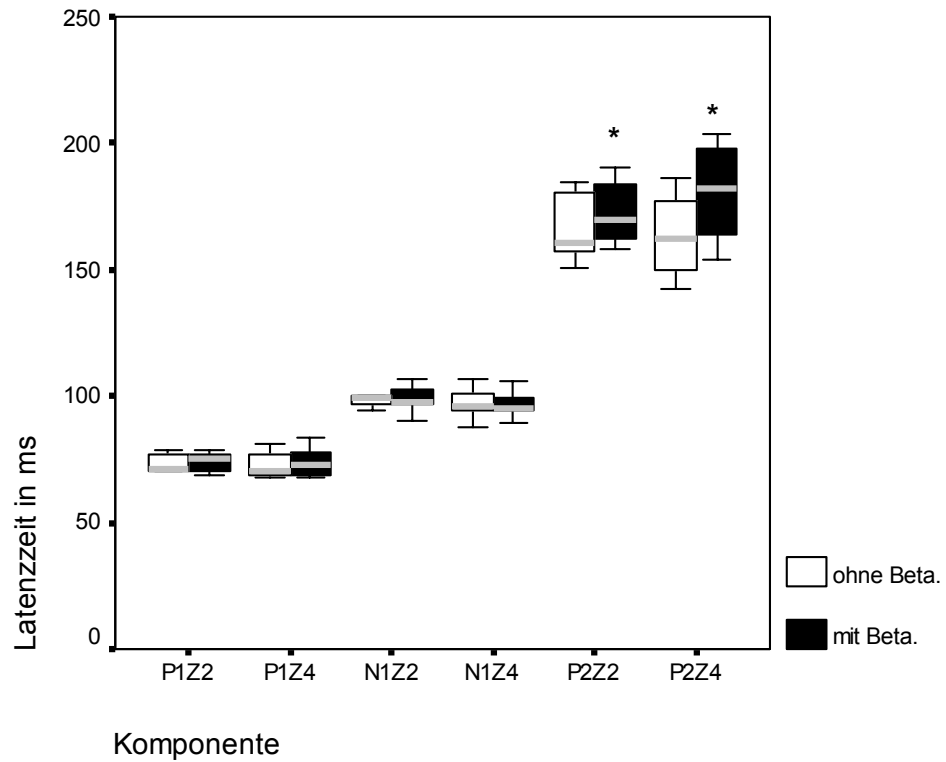


Abbildung 12: Veränderung der Latenzzeiten des maternalen Gehirns unter Betamethason-einfluss.

Z2 = Zustand 2 (AEP), Z4 = Zustand 4 (AEP + Konzentrationsaufgabe). * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrolle.

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung der AER des mütterlichen Gehirns ohne zusätzliche Konzentrationsaufgabe sind in Tabelle 8, mit zusätzlicher Konzentrationsaufgabe in Tabelle 9 (S. 48) wiedergegeben.

Tabelle 8: Mittlere Latenzzeit \pm Standardabweichung des maternalen Gehirns ohne Konzentrationsaufgabe.

Die Latenzzeiten sind in ms angegeben. Nicht signifikante p-Werte sind mit n.s. gekennzeichnet.

Komponente	Betamethason		n	p
	nein	ja		
P1	74 \pm 4	72 \pm 9	9	n.s.
N1	99 \pm 5	99 \pm 6	11	n.s.
P2	167 \pm 13	173 \pm 12	11	0,020

Tabelle 9: Mittlere Latenzzeit \pm Standardabweichung des maternalen Gehirns mit Konzentrationsaufgabe. Die Latenzzeiten sind in ms angegeben. Nicht signifikante p-Werte sind mit n.s. gekennzeichnet.

Komponente	Betamethason		n	p
	nein	ja		
P1	73 \pm 5	71 \pm 10	8	n.s.
N1	97 \pm 5	97 \pm 5	10	n.s.
P2	163 \pm 15	180 \pm 18	10	0,018

5.2.2.4. Latenzzeit Amplituden

Außer der Latenzzeit wurden von den Komponenten N1 und P2 auch die Latenzamplitude als Abstand des Peaks von der Basislinie bestimmt. Für die Latenzzeit P1 wurde dies aufgrund der zu großen Varianz der verschiedenen Amplituden nicht durchgeführt.

Entsprechend der Latenzzeit der Komponente N1 zeigt auch der Mittelwert der Latenzamplitude von N1 keine signifikante Veränderung unter Betamethason-einfluss. (Abb. 13, S. 49).

Die Vergrößerung der mittleren Amplitude der Komponente P2 um etwa 2 μ V fand sich ohne Konzentrationsaufgabe nur im Trend mit einem p-Wert von 0,08 (Abb. 13). Unter der gestellten Konzentrationsaufgabe war die Zunahme der Amplitude etwa gleich groß, allerdings mit einer Signifikanz von 0,013 (Abb. 13).

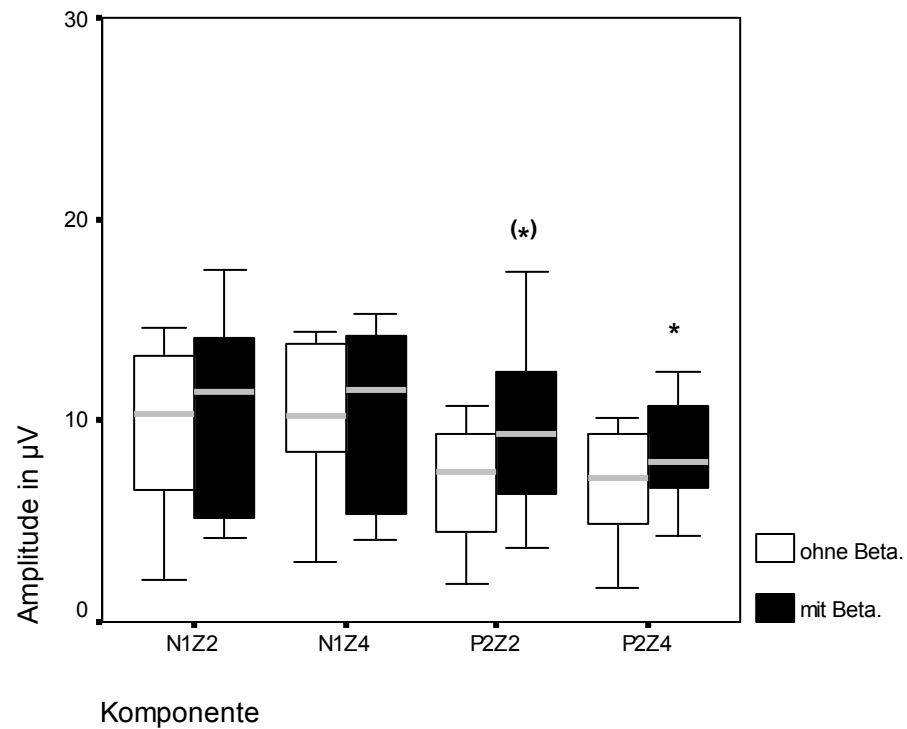


Abbildung 13: Veränderung der Latenzamplituden des maternalen Gehirns unter Betamethasoneinfluss..

Für eine bessere Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit wurden für die Abbildung die Beträge der Amplituden verwendet. Z2 = Zustand 2 (AEP), Z4 = Zustand 4 (AEP + Konzentrationsaufgabe). * $p < 0,05$ im Vergleich zur Kontrolle; (*) $p < 0,08$ im Vergleich zur Kontrolle.

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung der Amplituden der Komponenten des mütterlichen Gehirns ohne zusätzliche Konzentrationsaufgabe sind in Tabelle 10, mit zusätzlicher Konzentrationsaufgabe in Tabelle 11 (S. 50) wiedergegeben.

Tabelle 10: Mittlere Latenzamplitude \pm Standardabweichung des maternalen Gehirns ohne Konzentrationsaufgabe (Zustand 2).

Die Latenzamplituden sind in μV angegeben. Nicht signifikante p-Werte sind mit n.s. gekennzeichnet.

Komponente	Betamethason		n	p
	nein	ja		
N1	-9,4 \pm 4,7	-10,6 \pm 5,1	11	n.s.
P2	7,5 \pm 4,6	9,7 \pm 4,4	11	n.s. (0,077)

Tabelle 11: Mittlere Latenzamplitude \pm Standardabweichung des maternalen Gehirns mit Konzentrationsaufgabe (Zustand 4).

Die Latenzamplituden sind in μV angegeben. Nicht signifikante p-Werte sind mit n.s. gekennzeichnet.

Komponente	Betamethason		n	p
	nein	ja		
N1	$-9,8 \pm 4,1$	$-10,0 \pm 4,5$	10	n.s.
P2	$7,3 \pm 3,9$	$9,4 \pm 4,7$	10	0,020

5.3. Ergebnisse der linearen Leistungsspektralanalyse

5.3.1. fMEG des Feten

Die spektrale Eckfrequenz des Gesamtbandes gilt als sensitivster Parameter der Leistungsspektralanalyse und wurde daher bei Mutter und Kind als erstes berechnet.

Ein Betamethasoneffekt oder ein Effekt der auditorischen Stimulation konnte weder beim Vergleich der Mittelwerte der 4 ausgewählten signalreichen fMEG-Kanäle einer Messung, noch beim Vergleich der Mittelwerte aller 31 Kanäle einer Messung nachgewiesen werden.

Auch der Vergleich der spektralen Eckfrequenz aller 31 fMEG-Kanäle einer Messung untereinander ergab keinen Unterschied zwischen den einzelnen Kanälen.

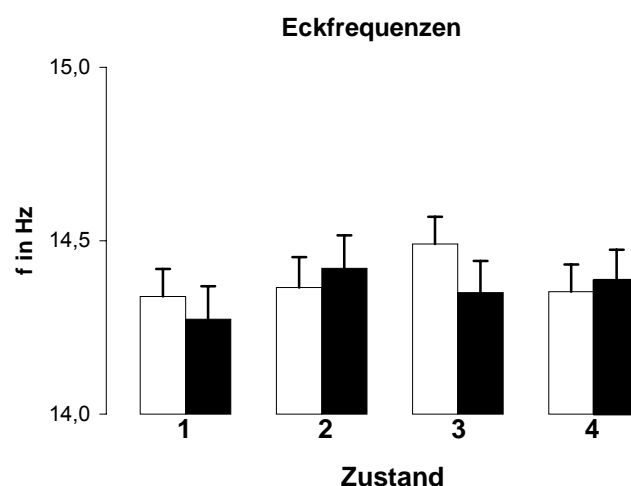


Abbildung 14: Spektrale Eckfrequenz des fetalen Gehirns.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-fMEG, Zustand 2: AEF, Zustand 3: Ruhe-fMEG, Zustand 4: AEF. Mittelwert + SEM. Vier fMEG-Kanäle wurden gemittelt.

5.3.2. EEG der Mutter

Die Betamethasonbehandlung bewirkte über alle Kanäle gemittelt in allen Zuständen eine signifikante Verringerung der spektralen Eckfrequenz ($p < 0,05$; Abb. 15a, S. 52).

Bis auf die beiden temporalen Kanäle ließ sich dieser Effekt unabhängig vom Zustand auch in den einzelnen Kanälen statistisch sichern ($p < 0,05$; Abb. 15b, S. 52), wobei er im Ruhezustand (Zustand 1) in den beiden frontalen Kanälen und im zentralen Kanal nicht nachweisbar war. Der Glukokortikoideffekt war besonders in den okzipitalen und parietalen Kanälen reproduzierbar (Abb. 15b). Eine Zunahme der spektralen Eckfrequenz als Ausdruck einer kortikalen Aktivierung während der AEP und der Konzentrationsaufgabe zeigte sich unter Kontrollbedingungen in den frontalen Kanälen (Abb. 15b). Unter Betamethasonbehandlung war eine Aktivierung des Gehirns anhand der spektralen Leistung nicht nachweisbar. Im Gegenteil, im Mittel aller Kanäle war sogar eine Abnahme der spektralen Eckfrequenz sichtbar ($p < 0,05$; Abb. 15a). Dieser globale Effekt ließ sich in den einzelnen Kanälen jedoch nicht finden, wenn man von der spektralen Eckfrequenz im Zustand 2 im rechten parietalen Kanal absieht.

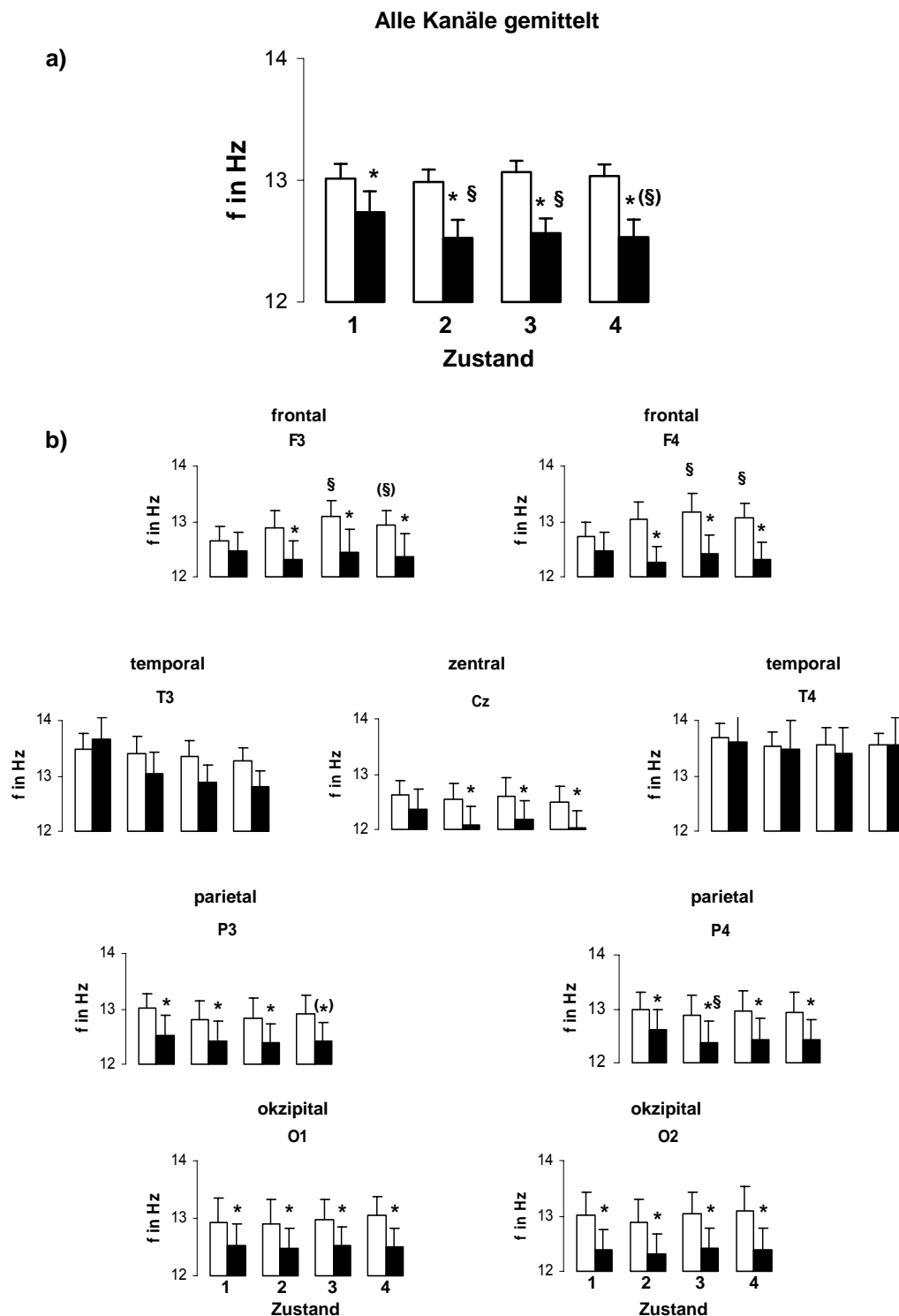


Abbildung 15: Spektrale Eckfrequenzen des mütterlichen Gehirns.

a) Alle Kanäle gemittelt. b) Jeder Kanal einzeln. Die Kanäle sind entsprechend ihrer Position auf dem mütterlichen Kopf angeordnet.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-EEG, Zustand 2: AEP, Zustand 3: Konzentrationsaufgabe, Zustand 4: AEP + Konzentrationsaufgabe. Mittelwert + SEM; * $p < 0,05$, (*) $p < 0,07$ im Vergleich zur Kontrolle; § $p < 0,05$, (§) $p < 0,07$ im Vergleich zum Ruhezustand 1.

Die Verringerung der spektralen Eckfrequenz, als Zeichen einer Verschiebung der spektralen Leistung hin zu langsameren Frequenzen, war auf eine Abnahme der relativen Leistung im hochfrequenten Betaband zurückzuführen. Wie auch bei der Eckfrequenz bewirkte die Betamethasonbehandlung über alle Kanäle gemittelt in allen Zuständen außer im Ruhezustand (Zustand 1) eine signifikante Verringerung der relativen spektralen Leistung im Betaband ($p < 0,05$; Abb. 16a, S. 54). Dieser Betamethasoneffekt war bis auf die beiden temporalen Kanäle auch bei der Betrachtung der Einzelkanäle nachweisbar ($p < 0,05$; Abb. 16b, S. 54).

Eine Änderung der Betaleistung war für den Anstieg der Eckfrequenz unter kortikaler Aktivierung bei AEP und Konzentrationsaufgabe weder im Mittel aller Kanäle noch in den Einzelkanälen die Ursache, abgesehen vom rechten frontalen Kanal im Zustand 4 (Abb. 16a und b). Dass sich die Zunahme der spektralen Eckfrequenz unter kortikaler Aktivierung auch nicht durch Änderungen der relativen Leistung im Alpha-, Delta- oder Thetaband erklären ließ, spiegelt die Sensitivität der spektralen Eckfrequenz für Frequenzveränderungen beim EEG wieder.

Unter Betamethasoneinfluss kam es auch hier unter kortikaler Aktivierung eher zu einer Abnahme der relativen Betaleistung, die allerdings nur im linken temporalen Kanal signifikant war und im Gegensatz zu den Ergebnissen der Eckfrequenz im Mittel aller Kanäle nicht nachgewiesen werden konnte (Abb. 16a und b).

In der relativen Delta-, Theta- und Alpha- Bandleistung ließ sich kein Betamethasoneffekt nachweisen (Abb. 17 bis 19, S. 55-57).

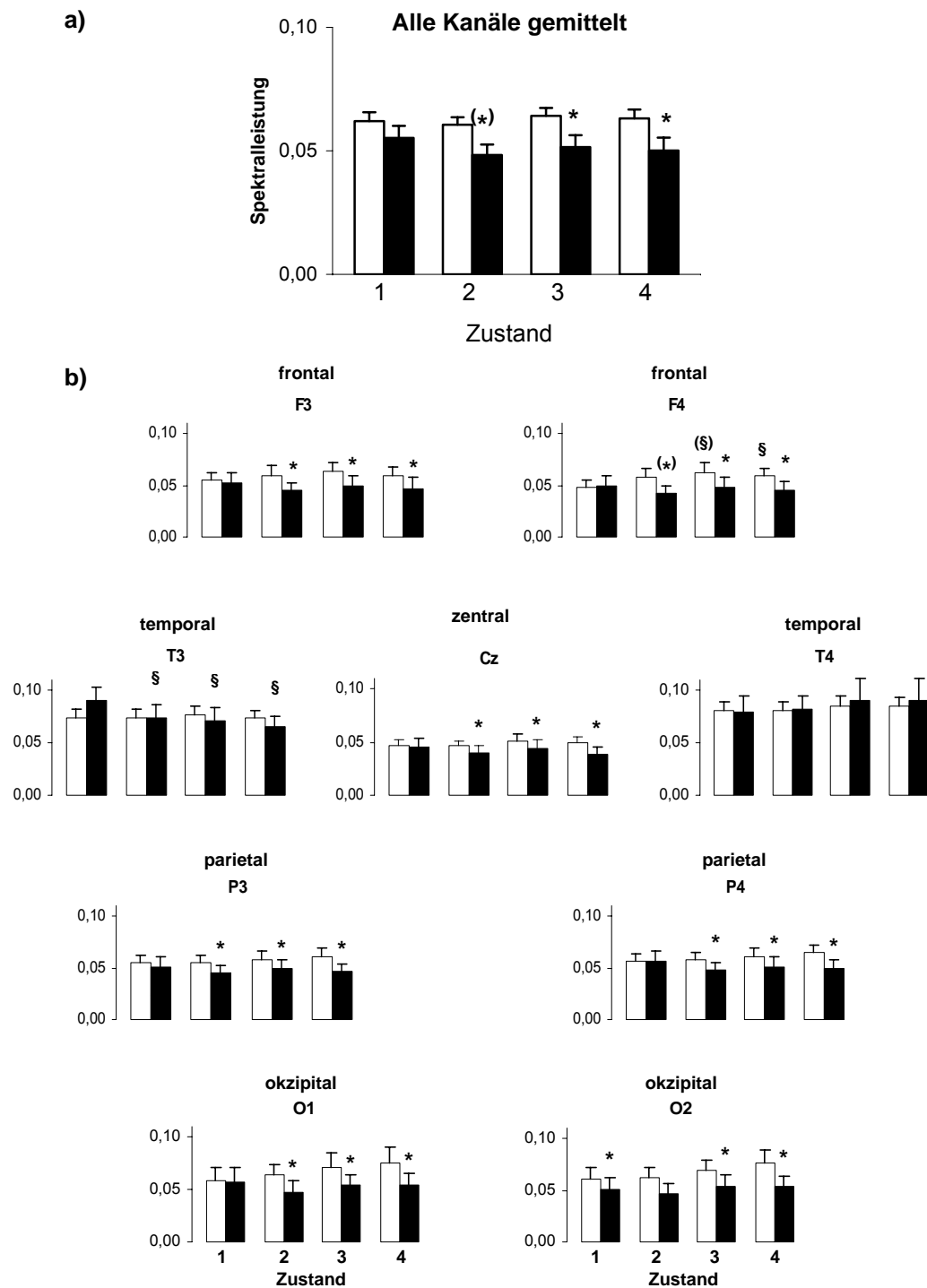


Abbildung 16: Relative Betaband-Leistung des mütterlichen Gehirns.

a) Alle Kanäle gemittelt. b) Jeder Kanal einzeln. Die Kanäle sind entsprechend ihrer Position auf dem mütterlichen Kopf angeordnet.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-EEG, Zustand 2: AEP, Zustand 3: Konzentrationsaufgabe, Zustand 4: AEP + Konzentrationsaufgabe. Mittelwert + SEM; * $p < 0,05$, ^(*) $p < 0,07$ im Vergleich zur Kontrolle; § $p < 0,05$, ^(§) $p < 0,07$ im Vergleich zum Ruhezustand 1.

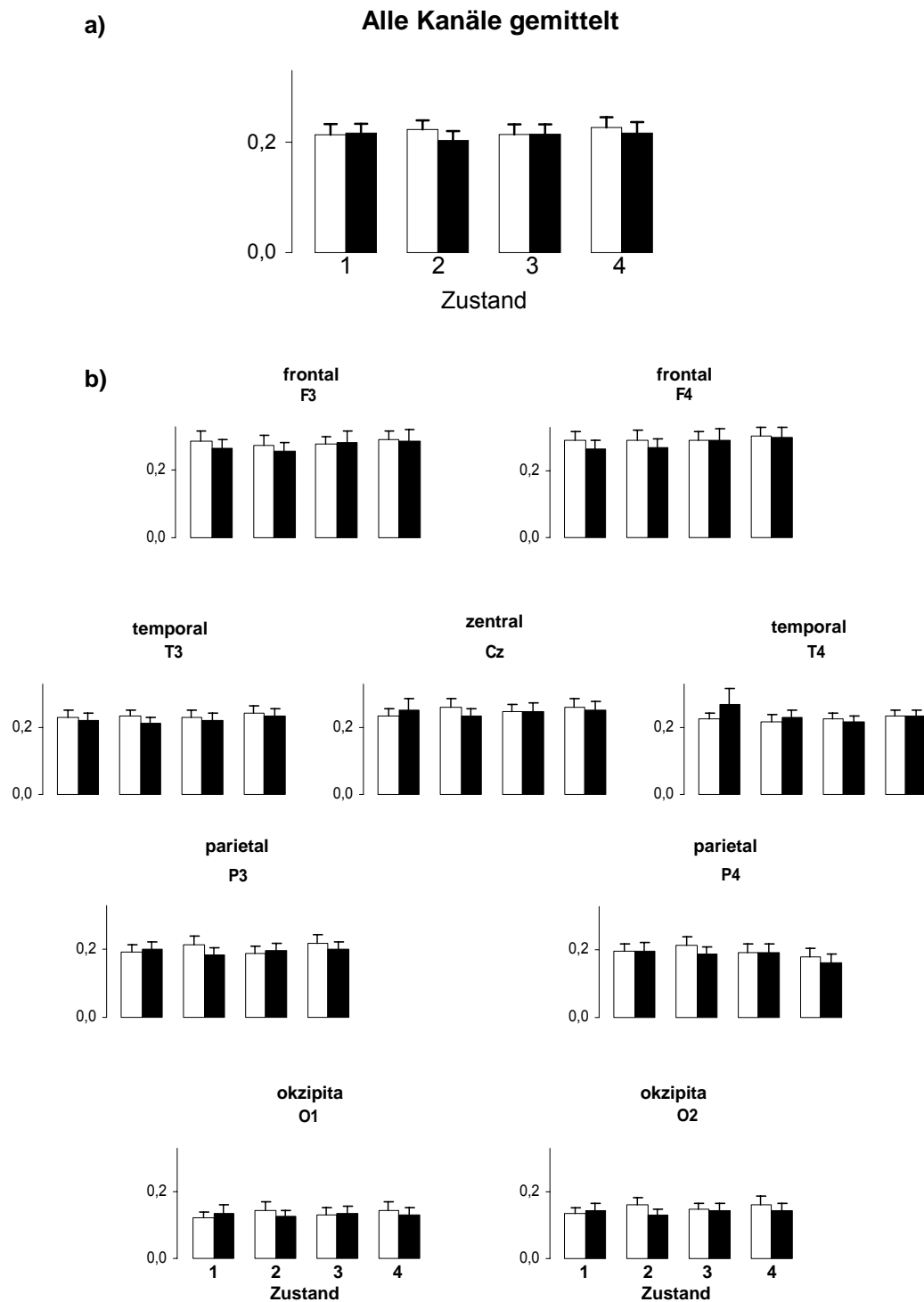


Abbildung 17: Relative Deltaband-Leistung des mütterlichen Gehirns.

a) Alle Kanäle gemittelt. b) Jeder Kanal einzeln. Die Kanäle sind entsprechend ihrer Position auf dem mütterlichen Kopf angeordnet.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-EEG, Zustand 2: AEP, Zustand 3: Konzentrationsaufgabe, Zustand 4: AEP + Konzentrationsaufgabe. Mittelwert + SEM.

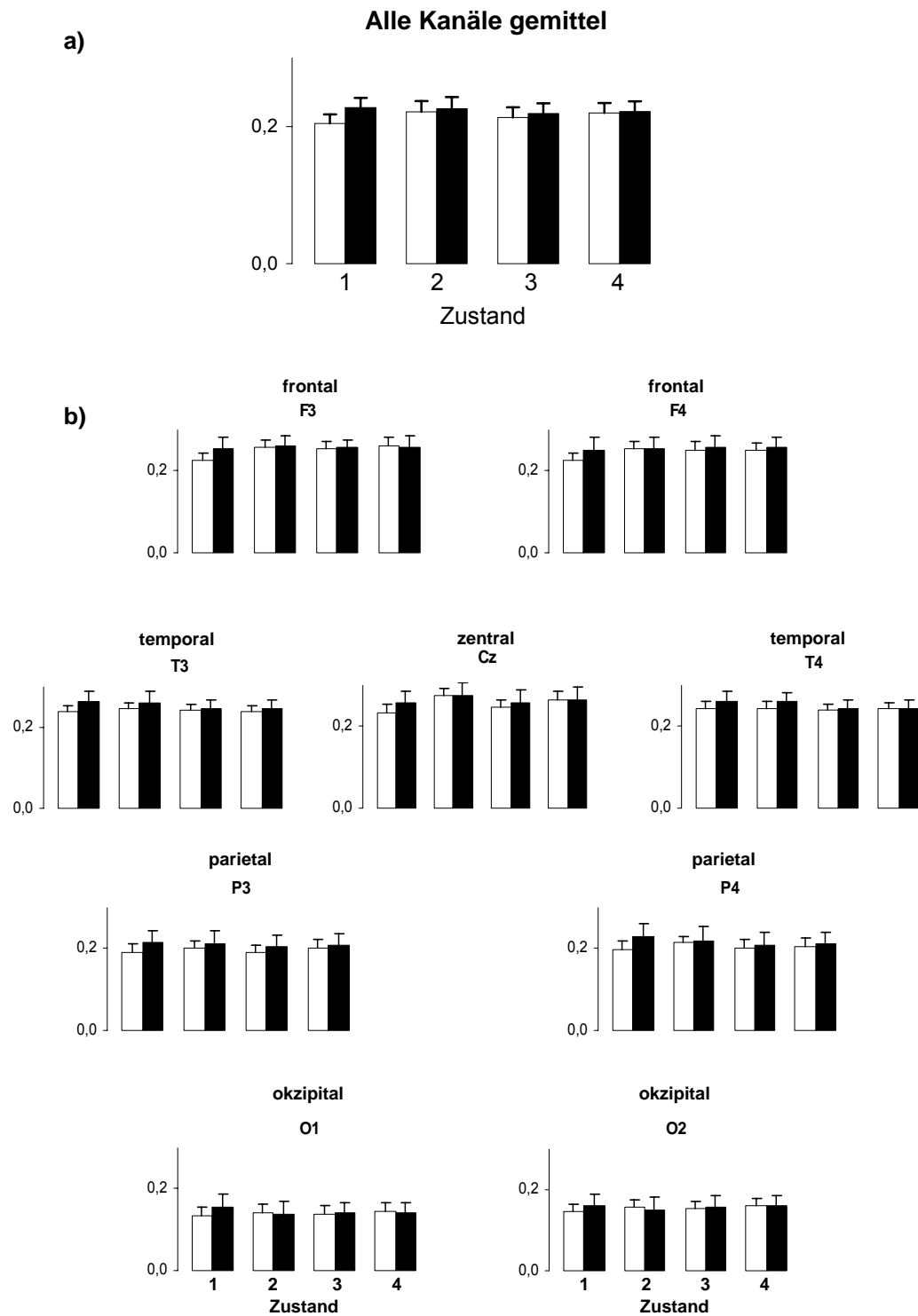


Abbildung 18: Relative Thetaband-Leistung des mütterlichen Gehirns.

a) Alle Kanäle gemittelt. b) Jeder Kanal einzeln. Die Kanäle sind entsprechend ihrer Position auf dem mütterlichen Kopf angeordnet.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-EEG, Zustand 2: AEP, Zustand 3: Konzentrationsaufgabe, Zustand 4: AEP + Konzentrationsaufgabe. Mittelwert + SEM.

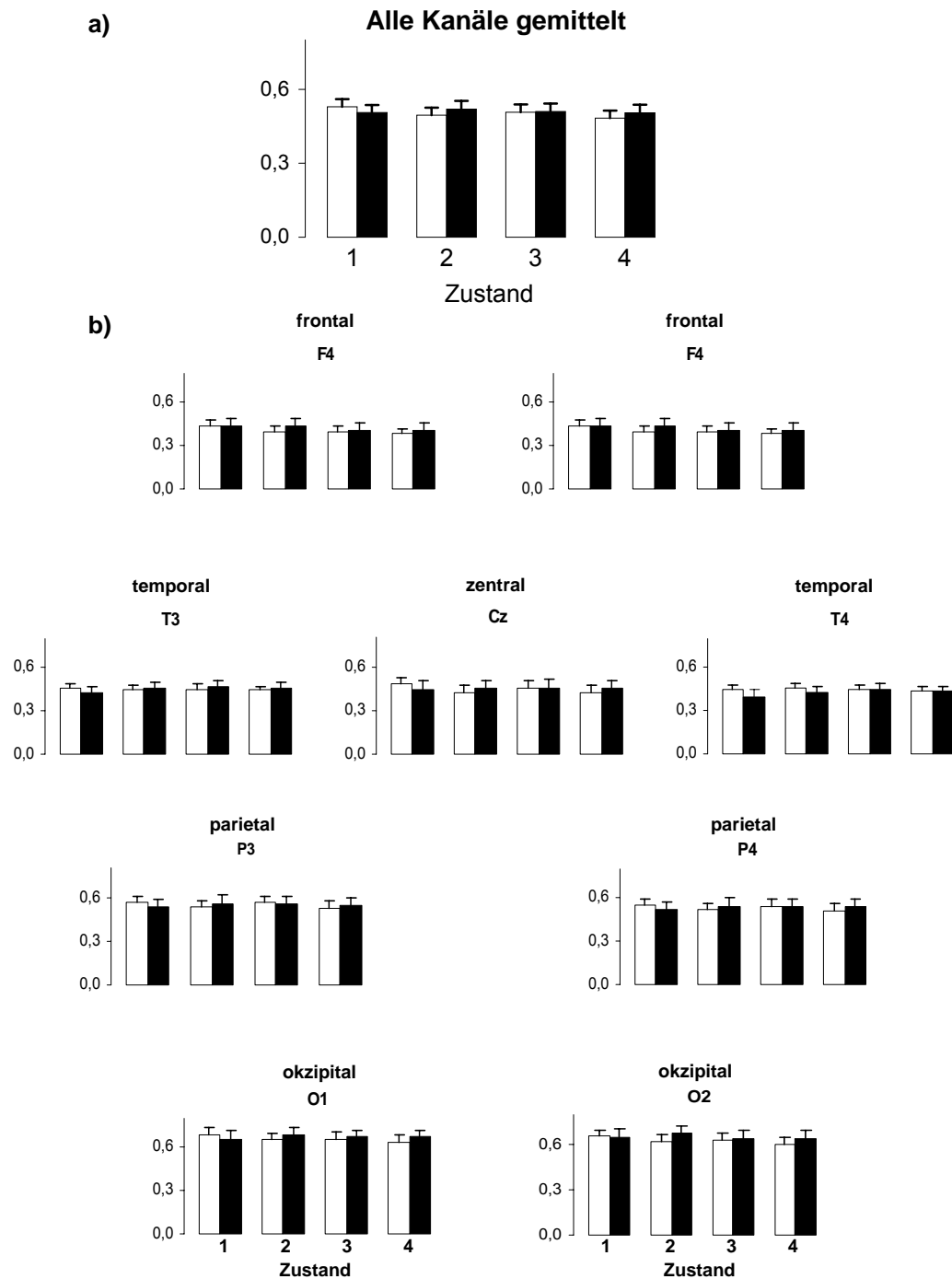


Abbildung 19: Relative Alfaband-Leistung des mütterlichen Gehirns.

a) Alle Kanäle gemittelt. b) Jeder Kanal einzeln. Die Kanäle sind entsprechend ihrer Position auf dem mütterlichen Kopf angeordnet.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-EEG, Zustand 2: AEP, Zustand 3: Konzentrationsaufgabe, Zustand 4: AEP + Konzentrationsaufgabe. Mittelwert + SEM.

5.4. Ergebnisse der nichtlinearen Komplexitätsanalyse

5.4.1. fMEG des Feten

Ein Betamethasoneffekt oder ein Effekt der auditorischen Stimulation auf den Vorhersagefehler konnte auch bei der nichtlinearen Komplexitätsanalyse weder bei der Auswertung der 4 signalreichsten Kanäle, die bei der Bestimmung der Komponenten die deutlichste Antwortkurve auf den auditorischen Stimulus gezeigt hatten, noch bei der Mittelung aller 31 fMEG Kanäle einer Messung nachgewiesen werden (Abb. 20).

Auch der Vergleich des Vorhersagefehlers aller 31 Kanäle einer Messung untereinander erbrachte keinen Unterschied zwischen den einzelnen Kanälen.

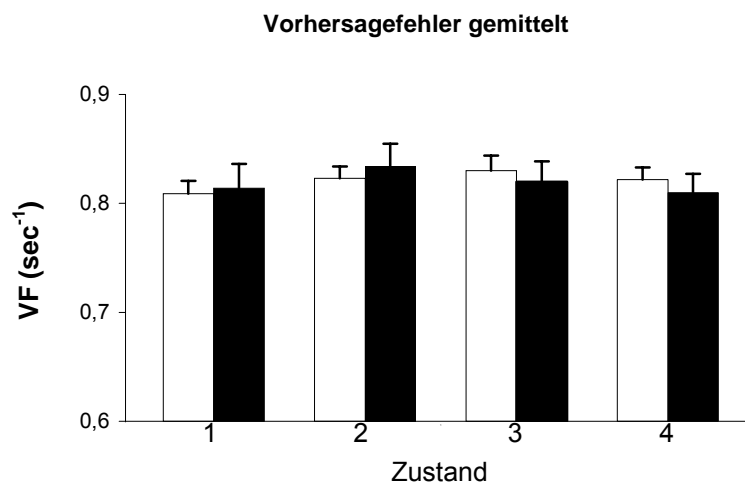


Abbildung 20: Komplexität des fetalen Gehirns.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-fMEG, Zustand 2: AEF, Zustand 3: Ruhe-fMEG, Zustand 4: AEF. Mittelwert + SEM. Vier fMEG-Kanäle wurden gemittelt.

5.4.2. EEG der Mutter

Der Vorhersagefehler wurde zunächst bei einigen Messungen für jeden der 9 EEG-Kanäle berechnet. Da sich in den temporalen Kanälen und im Kanal C_z weder ein Effekt bei der kortikalen Aktivierung noch ein Betamethasoneffekt nachweisen ließ, wurde die nichtlineare Komplexitätsanalyse zur Minimierung des enormen Rechenaufwandes für jede Messung je nur für die beiden frontalen, okzipitalen und parietalen Kanäle durchgeführt. In den beiden frontalen Kanälen zeigte sich zwar auch kein Effekt, sie wurden aber zum Erreichen eines topographischen Überblicks über das ganze Gehirn dennoch mit analysiert.

Im Mittel der 6 Kanäle nahm unter Aktivierung des maternalen Gehirns (Zustand 2-4) die Komplexität der registrierten EEG-Signale und damit der Vorhersagefehler signifikant ab ($p < 0,05$; Abb. 21a, S. 60). Bei der Betrachtung der einzelnen Kanäle ließ sich diese Komplexitätsabnahme unter Betamethason nur in den parietookzipitalen Kanälen in einzelnen Zuständen nachweisen ($p < 0,05$; Abb. 21b, S. 60). In den beiden frontalen Kanälen ließ sich keine Änderung des Vorhersagefehlers unter Betamethason zeigen (Abb. 21b).

Die erwartete Zunahme der Komplexität unter kortikaler Aktivierung konnte damit weder im Mittel der 6 Kanäle noch in den Einzelkanälen gefunden werden.

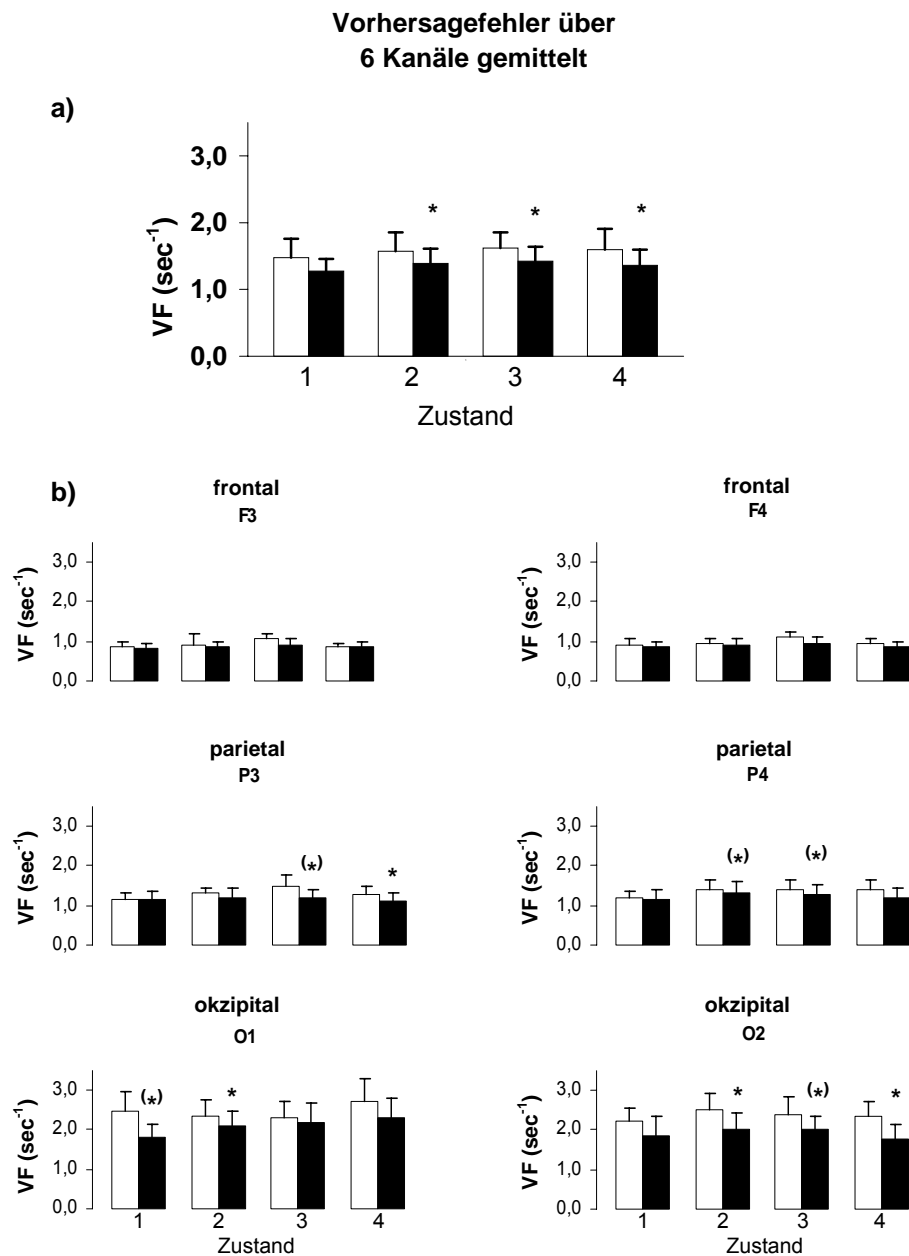


Abbildung 21: Komplexität des maternalen Gehirns.

a) 6 Kanäle gemittelt. b) Jeder Kanal einzeln.

Weißer Balken = Kontrolle, schwarzer Balken = Betamethason. Zustand 1: Ruhe-EEG, Zustand 2: AEP, Zustand 3: Konzentrationsaufgabe, Zustand 4: AEP + Konzentrationsaufgabe. Mittelwert + SEM. ; * $p < 0,05$, (*) $p < 0,07$ im Vergleich zur Kontrolle.

6. Diskussion

6.1. Methodische Betrachtung

6.1.1. Auswahl der Studiengruppe

Aus folgenden Gründen wurden für diese Studie nur Feten zwischen 29. und 35. SSW ausgewählt:

- Ab der 23. SSW lassen sich bei einigen, ab der 28. SSW bei allen gesunden Feten Reaktionen in Form von Kindsbewegungen oder Herzfrequenzänderungen auf einen auditorischen Stimulus nachweisen (Birnholtz & Benacerraf, 1983).
- Die früheste Detektion einer Komponente der auditorisch evozierten Antwort mittels fMEG gelang in der 29. SSW (Lengle et al., 2001).
- Die Behandlung mit Betamethason zur Induktion der fetalen Lungenreife wird nur zwischen der 24. und 34. SSW empfohlen (NIH, 1994a).

Zum Zeitpunkt der Messung war bei keinem der Feten eine Erkrankung bekannt, die Einfluss auf die Gehirnfunktion gehabt hätte, auch bei der Geburt konnte bei 11 von 12 Feten keine Erkrankung festgestellt werden. Ein Fetus hatte eine Gastroschisis, die allerdings keine Auswirkung auf die Entwicklung der Hirnfunktion hat. Die Ergebnisse dieses Feten wichen dann auch nicht von den Ergebnissen der anderen Feten ab.

Zwischen den Messungen ohne und mit Betamethason wurden keine der Begleitmedikamente abgesetzt oder in ihrer Dosierung verändert. Von den verabreichten Begleitmedikamenten ist bisher weder für die Mutter noch für den Feten eine zentralnervöse Nebenwirkung bekannt.

Bei den untersuchten Müttern war keine Erkrankung bekannt, die Einfluss auf die Hirnfunktion gehabt hätte.

Obwohl CAEP prinzipiell altersabhängig sind, sind altersabhängige Unterschiede bei den untersuchten Müttern im Alter zwischen 17 und 36 Jahren unwahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Studie waren dann auch weder bei der Mutter noch beim Kind vom Alter der Mutter abhängig.

6.1.2. Der Stimulus

Für die Auslösung einer kortikalen ereignisbezogenen Reaktion wurde aus folgenden Gründen ein auditorischer Stimulus gewählt:

- Die Entwicklung auditorisch evozierter Potentiale als Indikator für die funktionelle Reifung des Gehirns wurde bei Frühgeborenen gut untersucht (Rotteveel et al., 1986; Rotteveel et al., 1987a; Pasman et al., 1992).
- In der Literatur gibt es zahlreiche Informationen über die Geräuschumgebung des Feten und die Schallübertragung von externen Geräuschen durch die mütterliche Bauchdecke (Querleu et al., 1989; Gerhardt et al., 1990; Peters et al., 1993).
- Andere Arten der Stimulation, wie zum Beispiel die visuelle, sind bisher nur unzureichend auf ihre Fähigkeit, evozierte Feldänderungen im fMEG hervorzurufen, untersucht. Bisher ist es erst in einer Studie gelungen, mit einem kurzen Lichtblitz, der stark genug ist, um durch die mütterliche Bauchdecke hindurch zu scheinen, visuell evozierte Reaktionen von Feten im Mutterleib mittels fMEG zu detektieren (Eswaran et al., 2002b).
- Der in dieser Arbeit genutzte Ton für die auditorische Stimulation zeigte in der methodischen Arbeit von Schneider et al., dass er in der Lage ist, beim Feten eine auditorisch evozierte kortikale Reaktion auszulösen (Schleussner et al., 2001a).

6.1.3. fMEG

Für die noninvasive funktionelle Untersuchung des fetalen Gehirns im Mutterleib stehen bis heute nur die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die hier angewandte fetale Magnetoencephalographie zur Verfügung.

Zur fMRT liegen bisher nur zwei Studien mit kleiner Fallzahl vor (Hykin et al., 1999; Moore et al., 2001). Bei diesen Studien wurden Feten zwischen der 37 und 41 SSW untersucht und damit waren sie älter als alle in dieser Studie untersuchten Feten. Die erfolgreiche Detektion einer auditorisch evozierten Reaktion mittels fMRT ist nur möglich, wenn sich der Fetus bei der Messung nur sehr wenig bewegt (Hykin et al., 1999; Moore et al., 2001). Außerdem ist

nicht geklärt, ob das für die MRT verwendete starke Magnetfeld für den Feten gefährlich ist (Beers, 1989; Elster, 1994).

Für die fMEG hingegen liegen zahlreiche Studien mit erfolgreicher Detektion auditorisch evozierter Reaktionen vor (Wakai et al., 1996; Eswaran et al., 2000; Schleussner et al., 2001b; Schneider et al., 2001b; Zappasodi et al., 2001; Eswaran et al., 2002a). Von Schneider et al. wurde das in unserer Arbeitsgruppe und in dieser Arbeit verwendete Verfahren zur Analyse von auditorisch evozierten Feldern mittels fMEG methodisch betrachtet und evaluiert (Schneider et al., 2001b). Die fMEG ist noninvasiv und für Mutter und Kind ohne gesundheitliche Risiken (Schleussner et al., 2001a).

6.1.4. Signalanalyse

6.1.4.1. Latenzzeitbestimmung

Die Detektion und Mittelung auditorisch evozierter Antwortkurven des Gehirns und deren Unterteilung in einzelne Komponenten anhand der Latenzzeit ist schon seit langer Zeit ein etabliertes Verfahren um Aussagen über die Hirnfunktion zu machen (Picton et al., 1974b). Auch heute zählt es zu einem Standardverfahren, um beispielsweise Aussagen über Auswirkungen von Medikamenten auf die Hirnfunktion zu machen oder elektrophysiologische Untersuchungen am menschlichen Gehirn durchzuführen (Kahkonen et al., 2002; Senkowski et al., 2003; Shahin et al., 2003; Simosky et al., 2003).

Seit der Einführung der MEG wurden zahlreiche Studien zur Vergleichbarkeit von AEP und AEF (auditorisch evozierten magnetische Feldänderungen) durchgeführt (Hari et al., 1980; Hari & Antervo, 1982; Pantev et al., 1986). Dabei wurde gezeigt, dass AEP und AEF nicht identisch, aber prinzipiell vergleichbar sind (Naatanen & Picton, 1987).

Fast alle bisher bei menschlichen Feten durchgeführten Untersuchungen der kortikalen Hirnfunktion beruhen auf der Detektion einzelner Komponenten von auditorisch evozierten Reaktionen.

6.1.4.2. Lineare Spektral- und nichtlineare Komplexitätsanalyse

Im Gegensatz zur Bestimmung auditorisch evozierter Reaktionen wird mit der Leistungsspektral- und der Komplexitätsanalyse die kortikale Hintergrundaktivität untersucht (Dumermuth et al., 1975; Micheloyannis et al., 1998b).

Die Leistungsspektralanalyse wird seit einiger Zeit standardmäßig bei der EEG-Diagnostik eingesetzt und wurde auch für die Analyse von MEG-Daten von Neugeborenen verwendet (Anastasiadis et al., 2001). Allerdings untersucht die Leistungsspektralanalyse nur die Frequenzdomäne und ignoriert damit mögliche weitere Informationen des Signals (Micheloyannis et al., 1998b).

Schwab et al. konnten bei ihrer Untersuchung an instrumentierten Schaffeten mit Hilfe der nichtlinearen Komplexitätsanalyse einen Betamethasoneffekt auf die elektrokortikale Hirnfunktion nachweisen, welcher sich mittels linearer Leistungsspektralanalyse nicht reproduzieren ließ (Schwab et al., 2001).

Im menschlichen EEG wurden Veränderungen nichtlinearer Parameter bei kortikaler Aktivierung (Micheloyannis et al., 1998a) und verschiedenen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen (Röschke et al., 1994; Jeong et al., 1998; Sarnthein et al., 1998). Damit wurde gezeigt, dass das EEG nichtlineare Eigenschaften enthält.

Auch für MEG Daten wurden bereits nichtlineare Eigenschaften nachgewiesen (Kowalik & Witte, 2000; Kotini & Anninos, 2002).

Bei der Auswertung von fMEG-Daten wurden bisher weder die Leistungsspektralanalyse noch die Komplexitätsanalyse eingesetzt.

6.2. Akute Effekte einer pränatalen Glukokortikoidtherapie

6.2.1. Akute Effekte auf das fetale Gehirn

6.2.1.1. AER des fetalen Gehirns

Unter dem Einfluss von Betamethason verlängerte sich die Latenzzeit jeder detektierten Komponente. Auf Grund der geringeren Detektionsrate für die meisten Komponenten konnte dies allerdings nur für die Komponente P2pm statistisch gesichert werden.

Die Verschiebung der detektierten Komponenten nach rechts (Abb. 1, S. 10) bedeutet, dass das fetale Gehirn unter dem Einfluss von Betamethason

langsamer auf den dargebotenen auditorischen Stimulus reagierte als vor der Betamethasonapplikation. Ursache dafür könnte eine Störung in der Myelinisierung der Nerven oder eine Modulierung an der synaptischen Reizübertragung sein (Gumbinas et al., 1973; De Kloet et al., 1988; Joels & de Kloet, 1992).

Die meisten Erkenntnisse zur Beeinflussung zerebraler elektrophysiologischer Mechanismen stammen aus Untersuchungen am Hippokampus (Vicedomini et al., 1985; Pavlides et al., 1995). Die Wirkung von Betamethason an Typ-I-Glukokortikoid-Rezeptoren, die fast ausschließlich im Hippokampus auftreten, steigert eher die synaptische Übertragung, wobei hingegen die Besetzung von Typ-II-Glukokortikoid-Rezeptoren, die im gesamten Gehirn vorhanden sind, eher zu einer Abnahme der neuronalen Erregbarkeit führt (Ahima & Harlan, 1990; Joels & de Kloet, 1994; Pavlides et al., 1995). Die in der Geburtshilfe verwendeten und hier untersuchten synthetischen Glukokortikoide, wie beispielsweise Betamethason, wirken fast ausschließlich über Typ-II-Glukokortikoid-Rezeptoren (Joels & de Kloet, 1992; Joels & de Kloet, 1994).

Einige mögliche Wirkmechanismen sind im Folgenden kurz beschrieben.

So könnte die verzögerte Antwort des Feten auf den auditorischen Stimulus durch die Hemmung der Erregbarkeit von Neuronen über die Änderung von Membraneigenschaften oder die Modulierung der synaptischen Funktion erklärbar sein (Chen et al., 1991; Sze & Iqbal, 1994).

Ein anderer möglicher Mechanismus bewirkt eine langsamere Änderung der neuronalen Erregbarkeit durch die Modulierung von Genen, die eine Aktivierung von intrazellulären Glukokortikoidrezeptoren hervorruft (Pfaff et al., 1971; Joels & de Kloet, 1992; Karst et al., 1993; McEwen, 1994). Diese Effekte sind zwar langsamer als die direkte Rezeptorwirkung, jedoch auch schon innerhalb von 20 Minuten nach der Glukokortikoidgabe nachweisbar (Pfaff et al., 1971).

Unabhängig vom Mechanismus und der untersuchten Spezies zeigte sich in den meisten in vitro Studien unter dem Einfluss von Glukokortikoiden eine Abnahme der kortikalen Erregbarkeit (Pfaff et al., 1971; Dafny et al., 1973; Chen et al., 1991; Sze & Iqbal, 1994). Dieser zentrale Glukokortikoideffekt könnte auch für die Abnahme der Kindsbewegungen, der Atemaktivität und der Herzfrequenzvariabilität verantwortlich sein (Derks et al., 1995; Mulder et al., 1997; Senat et al., 1998).

Ein weiterer wichtiger Erklärungsansatz könnte eine direkte Senkung der lokalen Glukoseutilisation unter dem Einfluss von Glukokortikoiden sein, wie sie bei Versuchen mit Rattenfeten gefunden wurde (Tuor & Del Bigio, 1996).

Bei instrumentierten Schaffeten konnte gezeigt werden, dass unter einer Betamethasonbehandlung nach dem gleichen Schema, wie es in der menschlichen Geburtshilfe zur Induktion der fetalen Lungenreife angewandt wird, die Durchblutung des fetalen Gehirns um bis zu 50% abnimmt. Im zerebralen Kortex, der in erster Linie für die Generierung der hier untersuchten Komponenten der AER verantwortlich ist, betrug die Durchblutungssenkung 35-40% (Schwab et al., 2001). Der Energiebedarf der Ionenpumpen, die für die Aufrechterhaltung des Ionengradienten über der Zellmembran verantwortlich sind, beträgt ungefähr die Hälfte der durch Glukosestoffwechsel gewonnenen Energie (Erecinska & Silver, 1989). Bei menschlichen Feten ist der Einfluss von Betamethason auf die zerebrale Durchblutung bisher nicht untersucht worden. Geht man jedoch beim menschlichen Feten von einem ähnlichen Betamethasoneffekt auf die Gehirndurchblutung aus, könnte dies mit der damit einhergehenden Verminderung des Substratangebotes die verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit erklären. Da erste EEG-Veränderungen im adulten Gehirn von Menschen und Katzen jedoch erst bei einer Senkung der Hirndurchblutung um 40-50% nachweisbar waren, dürfte dieser Mechanismus zur alleinigen Erklärung des Glukokortikoideffektes jedoch nicht ausreichen (Trojaborg & Boysen, 1973; Hossmann & Schuier, 1980).

Die einzelnen beschriebenen Mechanismen schließen sich einander nicht aus und könnten somit auch gemeinsam den beschriebenen Betamethasoneffekt auf die fetale Hirnfunktion erklären.

6.2.1.2. Leistungsspektral- und Komplexitätsanalyse

Weder bei der Leistungsspektralanalyse noch bei der Berechnung des Punktvorhersagefehlers war bei den untersuchten Feten ein Betamethasoneffekt oder ein Effekt der auditorischen Evozierung nachweisbar.

Als Ursache für den fehlenden Nachweis einer Hintergrundaktivität des fetalen Gehirns ist an erster Stelle das bei der fMEG erzielte relativ schlechte Signal-Rausch-Verhältnis von unter 2:1 zu nennen. Für die Auswertung AER mittels fMEG ist dies aufgrund der Mittelung der Antwortkurven der AER des fetalen

Gehirns und der Reproduzierbarkeit in mindestens 2 voneinander unabhängigen Messungen ausreichend (Schneider et al., 2001b). Eine solche Mittelung ist bei der Spektralanalyse und bei der Berechnung des Vorhersagefehlers nicht möglich.

Zur Datenanalyse wurden zuerst 4 Kanäle ausgewählt, die in der vorherigen Auswertung der AEF die deutlichsten Signale vom fetalen Gehirn enthielten. Damit sollte in erster Linie erreicht werden, dass das Ergebnis nicht durch Kanäle mit wenig Signalgehalt oder durch Signale, die nicht vom fetalen Gehirn stammen, verfälscht wird. Solche „Störsignale“ könnten beispielsweise von Kindsbewegungen oder Bewegungen der Mutter während der Messung stammen.

Des Weiteren besteht potentiell die Möglichkeit, dass der Fetus während der Messung seinen Kopf und damit den auditorischen Kortex aus dem Detektionsbereich des Biomagnetometers heraus bewegt. Um dies weitgehend auszuschließen wurde vor und nach jeder Messung eine Ultraschalluntersuchung zur Kontrolle der Lage des fetalen Kopfes durchgeführt.

Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die zunächst für die Auswertung gewählten 4 fMEG-Kanäle nicht das „ideale“ Kortexareal für die Hintergrundaktivität abbilden. Bei den Müttern zeigte sich das deutlichste AEP im Kanal C_z, allerdings war der Betamethasoneffekt bei der Spektralanalyse in anderen Kanälen mindestens genauso deutlich. Bei der Komplexitätsanalyse war im mütterlichen EEG im Kanal C_z kein Effekt von Betamethason oder kortikaler Aktivierung zu zeigen. Allerdings spiegelt der EEG-Kanal C_z ein Summenpotential des maternalen Gehirns wieder, wo hingegen die 4 fMEG-Kanäle mit der deutlichsten AER den auditorischen Kortex direkt widerspiegeln.

Daraufhin wurden die Leistungsspektral- und die Komplexitätsanalyse in einigen Messungen in allen 31 Kanälen berechnet. Auch hierbei zeigte sich weder ein Unterschied zwischen den einzelnen Kanälen einer Messung noch ein Betamethasoneffekt oder ein Effekt der auditorischen Stimulation. Die Tatsache, dass die spektrale Bandleistung und die Komplexität keinen Unterschied zwischen den 31 fMEG-Kanälen erbrachte, ist ein Zeichen dafür, dass mit der angewendeten Technik und der beschriebenen Methode kein Nachweis einer Hintergrundaktivität im fetalen Gehirn möglich ist. Es hätten sich sonst unabhängig von Betamethason oder auditorischer Stimulation Unterschiede in

den einzelnen Kanälen ergeben müssen, da es unwahrscheinlich ist, dass ein Kanal der sich bei der Messung nicht über dem fetalen Gehirn befand, bei der Spektralanalyse und der Komplexitätsanalyse jeweils nahezu den gleichen Wert lieferte wie ein Kanal, der sich mit großer Wahrscheinlichkeit während der Messung über dem fetalen Gehirn befand.

Die künftige Entwicklung und Anwendung empfindlicherer Messgeräte für die fMEG und das damit verbundene bessere Signal-Rausch-Verhältnis werden vermutlich zusätzliche Informationen und neue Aspekte bei der Spektral- und Komplexitätsanalyse erbringen.

6.2.2. Akute Effekte auf das maternale Gehirn

6.2.2.1. AEP des maternalen Gehirns

Entsprechend der Latenzzeitverlängerung der AER beim Feten konnte auch bei der Mutter eine Verlangsamung der Reaktion auf einen auditorischen Stimulus gezeigt werden. Die Latenzzeit der Komponente P2 verlängerte sich unter Betamethason signifikant. Eine verzögerte kortikale Verarbeitung des auditorischen Stimulus konnte somit auch bei der Mutter gezeigt werden.

Eine signifikante Verzögerung der AER war allerdings nicht bei frühen Komponenten der CAER nachweisbar. Dies deutet darauf hin, dass Betamethason erst die späte kortikale Verarbeitung des auditorischen Stimulus beeinflusst.

Die möglichen Erklärungsansätze für den beschriebenen Betamethasoneffekt sind bei der Mutter die gleichen wie beim Fetus (siehe Absatz 6.2.1.1., S. 64). Die meisten Erkenntnisse über die Wirkmechanismen von Glukokortikoiden auf die Hirnfunktion stammen ohnehin aus Untersuchungen am adulten Gehirn.

Eine Abnahme der Gehirndurchblutung als Ursache der verzögerten Reaktion auf einen auditorischen Stimulus ist bei der Mutter jedoch unwahrscheinlich, da eine Durchblutungssenkung des mütterlichen Gehirns unter einer Betamethasonbehandlung in solch geringen Dosen, wie sie bei der Induktion der fetalen Lungenreife eingesetzt werden, bisher nicht untersucht wurde. In Untersuchungen zu Veränderungen von zerebralem Blutvolumen und Blutfluss unter einer Glukokortikoidbehandlung mit einer wesentlich höheren Dosierung als zur Induktion der fetalen Lungenreife konnte zwar eine Senkung des zerebralen Blutvolumens nachgewiesen werden, aber nicht in einem Ausmaß, wie es zur

Erklärung der beschriebenen Effekte auf das maternale Gehirn erforderlich wäre (Ostergaard et al., 1999). Wie oben schon erwähnt, kommt es im adulten Gehirn von Menschen und Katzen erst bei einer Senkung der Hirndurchblutung um 40-50% zu nachweisbaren EEG-Veränderungen (Trojaborg & Boysen, 1973; Hossmann & Schuier, 1980).

Außer einer signifikanten Verlangsamung der Latenzzeit Komponente P2 unter Betamethason konnte eine Zunahme der Amplitude nachgewiesen werden. Diese Amplitudenzunahme lässt vermuten, dass unter dem Einfluss des Glukokortikoids mehr Nervenzellen an der kortikalen Verarbeitung des auditorischen Stimulus beteiligt sind, da für die Entstehung des EEGs in erster Linie exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) verantwortlich sind. Eine größere Amplitude im EEG ist daher als Folge vermehrter synaptischer Aktivität und somit als die gerichtete Aktivität einer größeren Anzahl an Neuronen zu deuten. Die gerichtete Aktivierung von mehr Neuronen bei der kortikalen Verarbeitung eines auditorischen Stimulus unter Betamethasoneinfluss könnte bedeuten, dass aufgrund der beschriebenen Hemmung der neuronalen Erregbarkeit durch Glukokortikoide mehr Nervenzellen für die Verarbeitung des gleichen Stimulus nötig sind (Joels & de Kloet, 1992; Joels & de Kloet, 1994).

6.2.2.2. Leistungsspektral- und Komplexitätsanalyse

Eine Betamethasonbehandlung zur Induktion der fetalen Lungenreife verringert die spektrale Eckfrequenz in der EEG-Ableitung. Das bedeutet eine Verschiebung des Leistungsspektrums hin zu langsameren Frequenzen. Diese wurde durch eine Abnahme der relativen Betaleistung unter Glukokortikoideinfluss verursacht. Das Resultat war allerdings nicht eine Zunahme der relativen Leistung der Frequenzbänder Delta und Theta.

Auch bei der Berechnung des Vorhersagefehlers ließ sich ein Betamethason-effekt nachweisen. Die in der Geburtshilfe angewendete Dosis des Glukokortikoids verursachte eine Abnahme der Komplexität der registrierten EEG-Signale.

Der Nachweis eines Betamethasoneffekts sowohl mit der Spektralanalyse als auch mit nichtlinearen Analyseverfahren weist darauf hin, dass Betamethason nicht nur Veränderungen der linearen Eigenschaften der EEG-Signale bewirkt, sondern auch komplexe kortikale neuronale Interaktionen beeinflusst.

Als Ursachen der beschriebenen Veränderungen im mütterlichen EEG kommen die gleichen Ursachen in Betracht, wie sie bei der Erklärung der Verzögerung der Latenzzeit unter Betamethason bei den Feten bereits beschrieben wurden (siehe Absatz 6.2.1.1., S. 64).

In einer Studie von Chapotot et al. wurde eine Zunahme der spektralen Beta-
bandleistung unter tageszeitlichen Kortisolschwankungen beschrieben (Chapotot et al., 1998). In dieser Studie nahm unter dem Einfluss von Betamethason die spektrale Betaleistung signifikant ab. Dies lässt sich durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen von Kortisol und synthetischen Glukokortikoiden erklären. Kortisol wirkt in erster Linie an Typ-I-Glukokortikoid-Rezeptoren und das erregend und Betamethason an Typ-II-Glukokortikoid-Rezeptoren und hier dämpfend.

7. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein Effekt von Betamethason auf die kortikale Hirnfunktion von menschlichen Feten direkt nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass Betamethason in der im klinischen Alltag zur Induktion der fetalen Lungenreife eingesetzten Dosierung eine verzögerte Reaktion des fetalen Gehirns auf einen auditorischen Stimulus zur Folge hat. Da es sich hierbei um eine akute Beeinflussung der fetalen Hirnfunktion handelt, werden Langzeitstudien klären müssen, inwieweit die beschriebenen Betamethasoneffekte auf das fetale Gehirn reversibel sind.

Der Nachweis eines Effektes von Glukokortikoiden auf die fetale kortikale Hintergrundaktivität konnte, am ehesten aufgrund des schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses der derzeit zur Verfügung stehenden Mess- und Auswertetechnik, nicht erbracht werden. Die zukünftige Entwicklung sensiblerer Verfahren zur Erfassung der fetalen Hirnaktivität werden voraussichtlich zusätzliche Erkenntnisse liefern.

In dieser Arbeit wurden auch zum ersten Mal akute Effekte einer antenatalen Glukokortikoidtherapie zur Induktion der fetalen Lungenreife auf das Gehirn der Mutter untersucht. Auch bei den Schwangeren konnte eine entsprechende verzögerte Reaktion des adulten Gehirns auf einen auditorischen Stimulus unter dem Einfluss von Betamethason nachgewiesen werden. Gleichzeitig konnten signifikante Veränderungen der EEG-Aktivität und -Komplexität dargestellt werden. Auch hier werden weitere Untersuchungen klären, ob außer der beschriebenen akuten Beeinflussung des maternalen Gehirns möglicherweise auch längerfristige Effekte zu erwarten sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten bei der kritischen Indikationsstellung von Glukokortikoiden zur Induktion der fetalen Lungenreife mit berücksichtigt werden.

8. Literaturverzeichnis

Adamson SL and Kingdom J (1999) Antenatal betamethasone and fetoplacental blood flow.[comment]. *Lancet* 354: 255-256.

Agarwal R, Chiswick ML, Rimmer S, Taylor GM, McNally RJ, Alston RD and D'Souza SW (2002) Antenatal steroids are associated with a reduction in the incidence of cerebral white matter lesions in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 86: F96-F101.

Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K and Hannah M (2002) Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 186: 843-849.

Ahima RS and Harlan RE (1990) Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience* 39: 579-604.

Anastasiadis P, Anninos P, Koutlaki N, Kotini A, Avgidou K and Adamopoulos A (2001) Neonatal magnetoencephalography and spectral analysis. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology* 28: 269-273.

Beers GJ (1989) Biological effects of weak electromagnetic fields from 0 Hz to 200 MHz: a survey of the literature with special emphasis on possible magnetic resonance effects. *Magn Reson Imaging* 7: 309-331.

Benesova O and Pavlik A (1989) Perinatal treatment with glucocorticoids and the risk of maldevelopment of the brain. *Neuropharmacology* 28: 89-97.

Bennet L, Kozuma S, McGarrigle HH and Hanson MA (1999) Temporal changes in fetal cardiovascular, behavioural, metabolic and endocrine responses to maternally administered dexamethasone in the late gestation fetal sheep. *Br J Obstet Gynaecol* 106: 331-339.

Berry LM, Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Padbury JF and Ervin MG (1997) Preterm newborn lamb renal and cardiovascular responses after fetal or maternal antenatal betamethasone. *Am J Physiol* 272: R1972-1979.

Birnholz JC and Benacerraf BR (1983) The development of human fetal hearing. *Science* 222: 516-518.

Blum T, Saling E and Bauer R (1985) First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 92: 1224-1229.

Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN and Delemarre-van de Waal HA (2001) Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 32: 76-91.

Cabanas F, Pellicer A, Garcia-Alix A, Quero J and Stiris TA (1997) Effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Eur J Pediatr* 156: 41-46.

Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA and Tejani N (2001) Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 97: 135-139.

Celsi G, Kistner A, Aizman R, Eklof AC, Ceccatelli S, de Santiago A and Jacobson SH (1998) Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res* 44: 317-322.

Chapotot F, Gronfier C, Jouny C, Muzet A and Brandenberger G (1998) Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4263-4268.

- Chen YZ, Hua SY, Wang CA, Wu LG, Gu Q and Xing BR (1991) An electrophysiological study on the membrane receptor-mediated action of glucocorticoids in mammalian neurons. *Neuroendocrinology* 53 Suppl 1: 25-30.
- Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ and Visser GH (1996) Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration.[comment]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 8: 252-255.
- Cranford JL and Martin DR (1991) Age-related changes in binaural processing: I. Evoked potential findings. *Am J Otol* 12: 357-364.
- Dafny N, Phillips MI, Taylor AN and Gilman S (1973) Dose effects of cortisol on single unit activity in hypothalamus, reticular formation and hippocampus of freely behaving rats correlated with plasma steroid levels. *Brain Res* 59: 257-272.
- De Kloet ER, Rosenfeld P, Van Eekelen JA, Sutanto W and Levine S (1988) Stress, glucocorticoids and development. *Prog Brain Res* 73: 101-120.
- DeKosky ST, Nonneman AJ and Scheff SW (1982) Morphologic and behavioral effects of perinatal glucocorticoid administration. *Physiol Behav* 29: 895-900.
- Demarini S, Dollberg S, Hoath SB, Ho M and Donovan EF (1999) Effects of antenatal corticosteroids on blood pressure in very low birth weight infants during the first 24 hours of life. *J Perinatol* 19: 419-425.
- Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T and Bahado-Singh RO (2001) The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 99: 72-76.
- Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF and Nathanielsz PW (1997) A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol* 499 (Pt 1): 217-226.
- Derks JB, Mulder EJ and Visser GH (1995) The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 102: 40-46.
- Dodic M, May CN, Wintour EM and Coghlan JP (1998) An early prenatal exposure to excess glucocorticoid leads to hypertensive offspring in sheep. *Clin Sci (Lond)* 94: 149-155.
- Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C and Olinsky A (2000) Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics* 106: E2.
- Dumermuth G, Gasser T and Lange B (1975): Aspects of EEG analysis in the frequency domain. In: CEAN-Computerized EEG analysis eds. Dolce G and Künkel H, Fischer, Stuttgart, pp. 429-457.
- Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD and Newnham JP (1997) Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 6: 309-313.
- Elbert T (1998): Neuromagnetism. In: *Magnetism in Medicine: A Handbook* eds. Nowak H and Andrae W, Wiley-VCH, Berlin, pp. 190-261.
- Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P and Tejani N (1999) Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstetrics & Gynecology* 93: 174-179.
- Elster AD (1994) Does MR imaging have any known effects on the developing fetus? *AJR Am J Roentgenol* 162: 1493.
- Erecinska M and Silver IA (1989) ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab* 9: 2-19.

- Eswaran H, Lowery CL, Robinson SE, Wilson JD, Cheyne D and McKenzie D (2000) Challenges of recording human fetal auditory-evoked response using magnetoencephalography. *J Matern Fetal Med* 9: 303-307.
- Eswaran H, Preissl H, Wilson JD, Murphy P, Robinson SE, Rose D, Vrba J and Lowery CL (2002a) Short-term serial magnetoencephalography recordings of fetal auditory evoked responses. *Neurosci Lett* 331: 128-132.
- Eswaran H, Wilson J, Preissl H, Robinson S, Vrba J, Murphy P, Rose D and Lowery C (2002b) Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. *Lancet* 360: 779-780.
- Fletcher AJ, Goodfellow MR, Forhead AJ, Gardner DS, McGarrigle HH, Fowden AL and Giussani DA (2000) Low doses of dexamethasone suppress pituitary-adrenal function but augment the glycemic response to acute hypoxemia in fetal sheep during late gestation. *Pediatr Res* 47: 684-691.
- Gallois P, Forzy G, Leduc JJ, Andres F, Peyrodie L, Lefebvre E and Hauteceur P (2002) Comparison of spectral analysis and non-linear analysis of EEG in patients with cognitive decline. *Neurophysiol Clin* 32: 297-302.
- Gerhardt KJ and Abrams RM (1996) Fetal hearing: characterization of the stimulus and response. *Semin Perinatol* 20: 11-20.
- Gerhardt KJ, Abrams RM and Oliver CC (1990) Sound environment of the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 162: 282-287.
- Gnirs J and Schneider KT (1994) Fetal behavior and motor activity. *Gynakologe* 27: 136-145.
- Goodin D, Desmedt J, Maurer K and Nuwer MR (1994) IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 18-20.
- Graham SJ, Langley RW, Balboa VA, Bradshaw CM and Szabadi E (2002) Effects of ketanserin and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 16: 15-22.
- Gumbinas M, Oda M and Huttenlocher P (1973) The effects of corticosteroids on myelination of the developing rat brain. *Biol Neonate* 22: 355-366.
- Hari R (1990) Magnetic evoked fields of the human brain: basic principles and applications. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 41: 3-12.
- Hari R, Aittoniemi K, Jarvinen ML, Katila T and Varpula T (1980) Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *Exp Brain Res* 40: 237-240.
- Hari R and Antervo A (1982) Comparison of magneto- and electroencephalographic techniques in event-related response research-a brief survey. *Scand J Psychol Suppl* 1: 170-174.
- Hossmann KA and Schuier FJ (1980) Experimental brain infarcts in cats. I Pathophysiological observations. *Stroke* 11: 583-592.
- Howard E (1973) Increased reactivity and impaired adaptability in operant behavior of adult mice given corticosterone in infancy. *J Comp Physiol Psychol* 85: 211-220.
- Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP and Dunlop SA (1999) Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstetrics & Gynecology* 94: 213-218.

- Hykin J, Moore R, Duncan K, Clare S, Baker P, Johnson I, Bowtell R, Mansfield P and Gowland P (1999) Fetal brain activity demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Lancet* 354: 645-646.
- Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE and Sly P (1997) Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 178-184.
- Jeffray TM, Marinoni E, Ramirez MM, Bocking AD and Challis JR (1999) Effect of prenatal betamethasone administration on maternal and fetal corticosteroid-binding globulin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 181: 1546-1551.
- Jeong J, Kim SY and Han SH (1998) Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106: 220-228.
- Joels M and de Kloet ER (1992) Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurosci* 15: 25-30.
- Joels M and de Kloet ER (1994) Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems. *Prog Neurobiol* 43: 1-36.
- Kahkonen S, Jaaskelainen IP, Pennanen S, Liesivuori J and Ahveninen J (2002) Acute tryptophan depletion decreases intensity dependence of auditory evoked magnetic N1/P2 dipole source activity. *Psychopharmacology (Berl)* 164: 221-227.
- Karlsson R, Kallio J, Toppari J, Scheinin M and Kero P (2000) Antenatal and early postnatal dexamethasone treatment decreases cortisol secretion in preterm infants. *Horm Res* 53: 170-176.
- Karst H, Wadman WJ and Joels M (1993) Long-term control by corticosteroids of the inward rectifier in rat CA1 pyramidal neurons, in vitro. *Brain Res* 612: 172-179.
- Kaufman L, Okada Y, Brenner D and Williamson SJ (1981) On the relation between somatic evoked potentials and fields. *Int J Neurosci* 15: 223-239.
- Knitza R, Linke M, Wisser J und Hepp H (1989) Zum Stand der medikamentösen RDS- Prophylaxe an deutschen Frauenkliniken. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 49: 345-349.
- Kotini A and Anninos P (2002) Detection of non-linearity in schizophrenic patients using magnetoencephalography. *Brain Topogr* 15: 107-113.
- Kowalik ZJ and Witte OW (2000) Deterministic brain oscillations in the magnetoencephalogram. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 60: 195-202.
- Leader LR, Baillie P, Martin B and Vermeulen E (1982) The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Hum Dev* 7: 211-219.
- Lengle JM, Chen M and Wakai RT (2001) Improved neuromagnetic detection of fetal and neonatal auditory evoked responses. *Clin Neurophysiol* 112: 785-792.
- Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN and Van Marter L (1993) Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics* 91: 1083-1088.
- Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC and Seckl JR (1996) Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 64: 412-418.

- Leyendecker G, Kaulhausen H, Mund-Hoym S, Schander K and Nocke W (1977) The effect of betamethasone on maternal serum levels of progesterone, 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, estradiol-17 beta, estriol as well as cortisol in the last trimester of pregnancy (proceedings). *Arch Gynakol* 224: 212-213.
- Liggins GC and Howie RN (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50: 515-525.
- Maclean V, Ohman A and Lader M (1975) Effects of attention, activation and stimulus regularity on short-term 'habituation' of the averaged evoked response. *Biol Psychol* 3: 57-69.
- McEwen BS (1994) Steroid hormone actions on the brain: when is the genome involved? *Horm Behav* 28: 396-405.
- Micheloyannis S, Arvanitis S, Papanikolaou E and Stam CJ (1998a) Electroencephalographic signal analysis and desynchronization effect caused by two differing mental arithmetic skills. *Clin Electroencephalogr* 29: 10-15.
- Micheloyannis S, Flitzanis N, Papanikolaou E, Bourkas M, Terzakis D, Arvanitis S and Stam CJ (1998b) Usefulness of non-linear EEG analysis. *Acta Neurol Scand* 97: 13-19.
- Moore RJ, Vadeyar S, Fulford J, Tyler DJ, Gribben C, Baker PN, James D and Gowland PA (2001) Antenatal determination of fetal brain activity in response to an acoustic stimulus using functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 12: 94-99.
- Mulder EJ, Derks JB and Visser GH (1997) Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 1239-1247.
- Murooka H, Koie Y and Suda N (1976) Analysis of intrauterine sounds and their tranquillizing effects on the newborn infant. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 5: 367-376.
- Naatanen R (1995) The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear* 16: 6-18.
- Naatanen R and Picton T (1987) The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24: 375-425.
- Naka D, Kakigi R, Hoshiyama M, Yamasaki H, Okusa T and Koyama S (1999) Structure of the auditory evoked magnetic fields during sleep. *Neuroscience* 93: 573-583.
- Newnham JP (2001) Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 28: 957-961.
- Newnham JP, Evans SF, Godfrey M, Huang W, Ikegami M and Jobe A (1999) Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *Journal of Maternal-Fetal Medicine* 8: 81-87.
- Newnham JP and Moss TJ (2001) Antenatal glucocorticoids and growth: single versus multiple doses in animal and human studies. *Semin Neonatol* 6: 285-292.
- Newnham JP, Moss TJ, Nitsos I and Sloboda DM (2002) Antenatal corticosteroids: the good, the bad and the unknown. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 14: 607-612.
- NIH (1994a) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consens Statement* 12: 1-24.
- NIH (1994b) Guideline nine: guidelines on evoked potentials. American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol* 11: 40-73.

- NIH (1995) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *Jama* 273: 413-418.
- Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr. and Bots RS (1982) Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 6: 177-195.
- Nijhuis JG and van de Pas M (1992) Behavioral states and their ontogeny: human studies. *Semin Perinatol* 16: 206-210.
- Nowak H (1998): Biomagnetism. In: *Magnetism in Medicine: A Handbook* eds. Andrae W and Nowak H, Wiley-VHC, Berlin, pp. 87-135.
- Nuwer MR, Aminoff M, Goodin D, Matsuoka S, Mauguiere F, Starr A and Vibert JF (1994) IFCN recommended standards for brain-stem auditory evoked potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 12-17.
- Ohlrich ES, Barnett AB, Weiss IP and Shanks BL (1978) Auditory evoked potential development in early childhood: a longitudinal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44: 411-423.
- Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Myhr T and Fong K (1994) The effect of dexamethasone on time averaged mean velocity in the middle cerebral artery in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 153: 363-366.
- Ostergaard L, Hochberg FH, Rabinov JD, Sorensen AG, Lev M, Kim L, Weisskoff RM, Gonzalez RG, Gyldensted C and Rosen BR (1999) Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg* 90: 300-305.
- Palus M (1996) Nonlinearity in normal human EEG: cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos. *Biol Cybern* 75: 389-396.
- Pantev C, Lutkenhoner B, Hoke M and Lehnertz K (1986) Comparison between simultaneously recorded auditory-evoked magnetic fields and potentials elicited by ipsilateral, contralateral and binaural tone burst stimulation. *Audiology* 25: 54-61.
- Pasman JW, Rotteveel JJ, de Graaf R, Stegeman DF and Visco YM (1992) The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERs). *Early Human Development* 31: 113-129.
- Pavlidis C, Watanabe Y, Magarinos AM and McEwen BS (1995) Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience* 68: 387-394.
- Pearson AA (1988): Developmental anatomy of the ear. In: *Otolaryngology* ed. English GM, Harper Medical, New York, pp. 1-68.
- Peck JE (1994) Development of hearing. Part II. Embryology. *J Am Acad Audiol* 5: 359-365.
- Peters AJ, Gerhardt KJ, Abrams RM and Longmate JA (1993) Three-dimensional intraabdominal sound pressures in sheep produced by airborne stimuli. *Am J Obstet Gynecol* 169: 1304-1315.
- Pfaff DW, Silva MT and Weiss JM (1971) Telemetered recording of hormone effects on hippocampal neurons. *Science* 172: 394-395.
- Phillips MA, Langley RW, Bradshaw CM and Szabadi E (2000) The effects of some antidepressant drugs on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 14: 40-45.

Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI and Galambos R (1974b) Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 36: 179-190.

Pritchard WS, Duke DW and Kriebel KK (1995) Dimensional analysis of resting human EEG. II: Surrogate-data testing indicates nonlinearity but not low-dimensional chaos. *Psychophysiology* 32: 486-491.

Pujol R and Lavigne-Rebillard M (1985) Early stages of innervation and sensory cell differentiation in the human fetal organ of Corti. *Acta Otolaryngol Suppl* 423: 43-50.

Querleu D, Renard X, Boutteville C and Crepin G (1989) Hearing by the human fetus? *Semin Perinatol* 13: 409-420.

Röschke J, Mann K and Fell J (1994) Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *Int J Neurosci* 75: 271-284.

Rotteveel JJ, Colon EJ, Notermans SL, Stoelinga GB, de Graaf R and Visco Y (1986) The central auditory conduction at term date and three months after birth. IV. Auditory cortical responses. *Scand Audiol* 15: 85-95.

Rotteveel JJ, Colon EJ, Stegeman DF and Visco YM (1987a) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. IV. Composite group averages of the cortical auditory evoked responses (ACRs). *Hearing Research* 27: 85-93.

Rotteveel JJ, de Graaf R, Stegeman DF, Colon EJ and Visco YM (1987b) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. V. The auditory cortical response (ACR). *Hearing Research* 27: 95-110.

Rotteveel JJ, Stegeman DF, de Graaf R, Colon EJ and Visco YM (1987c) The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. III. The middle latency auditory evoked response (MLR). *Hearing Research* 27: 245-256.

Sarnthein J, Abarbanel HD and Pockberger H (1998) Nonlinear analysis of epileptic activity in rabbit neocortex. *Biol Cybern* 78: 37-44.

Scherg M and Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 42: 24-37.

Schleussner E, Schneider U, Kausch S, Kahler C, Haueisen J and Seewald HJ (2001a) Fetal magnetoencephalography: a non-invasive method for the assessment of fetal neuronal maturation. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 108: 1291-1294.

Schmidt K, Eiselt M, Schwab M, Bauer R, Zwiener U and Hoyer D (1997): The quality of the point prediction error to quantify and classify state changes. In: Quantitative and topological EEG and MEG analysis eds. Witte H, Zwiener U and Schack B, Druckhaus Mayer, Erlangen, pp. 263-266.

Schmidt K, Schwab M, Abrams R and Witte H (1999) Nonlinear analysis of the fetal ECoG: predictability and bispectral measures. *Theory Bioscience* 118: 219-230.

Schneider U, Schleussner E, Haueisen J, Nowak H and Seewald HJ (2001b) Signal analysis of auditory evoked cortical fields in fetal magnetoencephalography. *Brain Topogr* 14: 69-80.

Schwab M, Schmidt K, Roedel M, Mueller T, Schubert H, Anwar MA and Nathaniels PW (2001) Non-linear changes of electrocortical activity after antenatal betamethasone treatment in fetal sheep. *J Physiol* 531: 535-543.

Schwab M, Schmidt K, Witte H and Abrams M (2000) Investigation of nonlinear ECoG changes during spontaneous sleep state changes and cortical arousal in fetal sheep. *Cereb Cortex* 10: 142-148.

- Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernandez H, Frydman R and Ville Y (1998) Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 105: 749-755.
- Senkowski D, Linden M, Zubragel D, Bar T and Gallinat J (2003) Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 53: 304-314.
- Shahin A, Bosnyak DJ, Trainor LJ and Roberts LE (2003) Enhancement of neuroplastic P2 and N1c auditory evoked potentials in musicians. *J Neurosci* 23: 5545-5552.
- Shaw NA (1995) The temporal relationship between the brainstem and primary cortical auditory evoked potentials. *Prog Neurobiol* 47: 95-103.
- Simosky JK, Stevens KE, Adler LE and Freedman R (2003) Clozapine improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice, via a nicotinic cholinergic mechanism. *Psychopharmacology (Berl)* 165: 386-396.
- Sloboda DM, Moss TJ, Gurrin LC, Newnham JP and Challis JR (2002) The effect of prenatal betamethasone administration on postnatal ovine hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Endocrinol* 172: 71-81.
- Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG and Hoeks J (1990) Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics* 86: 65-70.
- Sze PY and Iqbal Z (1994) Glucocorticoid actions on synaptic plasma membranes: modulation of [125I]calmodulin binding. *J Steroid Biochem Mol Biol* 48: 179-186.
- Takens F (1981) Detecting strange attractors in turbulence. In: *Dynamical systems in turbulence*. eds. Rand D and Young LS, Springer, New York, pp. 366-381.
- Tangelakis K, Lumbers ER, Moritz KM, Towstoles MK and Wintour EM (1992) Effect of cortisol on blood pressure and vascular reactivity in the ovine fetus. *Exp Physiol* 77: 709-717.
- Trojaborg W and Boysen G (1973) Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34: 61-69.
- Tuor UI and Del Bigio MR (1996) Protection against hypoxic-ischemic damage with corticosterone and dexamethasone: inhibition of effect by a glucocorticoid antagonist RU38486. *Brain Res* 743: 258-262.
- Van Leeuwen P, Lange S, Bettermann H, Gronemeyer D and Hatzmann W (1999) Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum Dev* 54: 259-269.
- Vicedomini JP, Nonneman AJ, DeKosky ST and Scheff SW (1985) Perinatal glucocorticoids alter dentate gyrus electrophysiology. *Brain Res Bull* 15: 111-116.
- Vicedomini JP, Nonneman AJ, DeKosky ST and Scheff SW (1986) Perinatal glucocorticoids disrupt learning: a sexually dimorphic response. *Physiol Behav* 36: 145-149.
- Wakai RT, Leuthold AC and Martin CB (1996) Fetal auditory evoked responses detected by magnetoencephalography. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1484-1486.
- Wallace EM and Baker LS (1999) Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance.[comment]. *Lancet* 353: 1404-1407.
- Weinstock M (1997) Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 21: 1-10.

Weitzman L, Graziani L and Duhamel L (1967) Maturation and topography of the auditory evoked response of the prematurely born infant. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 23: 82-83.

Willet KE, McMenamin P, Pinkerton KE, Ikegami M, Jobe AH, Gurrin L and Sly PD (1999) Lung morphometry and collagen and elastin content: changes during normal development and after prenatal hormone exposure in sheep. *Pediatr Res* 45: 615-625.

Zappasodi F, Tecchio F, Pizzella V, Cassetta E, Romano GV, Filligoi G and Rossini PM (2001) Detection of fetal auditory evoked responses by means of magnetoencephalography. *Brain Res* 917: 167-173.

9. Anhang

Appendix 1: Detektierte Latenzzeiten des fetalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus.

Patnr.	SSW	P1pm oB	P1pm mB	N1pm oB	N1pm mB	P2pm oB	P2pm mB	N2pm oB	N2pm mB	P3pm oB	P3pm mB
1	32					178	176	269	276		492
3	31	71	89	100	122			232		475	484
5	30			100	107	197	197		265		446
6	31					150	172	283	280	466	484
7	20	71	67			177	187			464	561
8	29	81		114		192	221				
9	30					198	228	233	280	436	452
10	33					166	162	211	238		
11	32					173	177	204		414	
12	31					190	210	290	318	480	509

Patnr. = Patientennummer; p = prämat; m = magnetisch; oB = ohne Betamethason; mB = 24 Stunden nach der ersten Betamethason Applikation

Appendix 2: Detektierte Latenzzeiten des maternalen Gehirns auf einen akustischen Stimulus.

Latenz P1:

Patnr.	P1mBoK	P1mBmK	P1oBoK	P1oBmK
1	77		77	
2	77		78	
3	69	71	71	70
4	51	48	70	69
5	74	77	72	73
6				
7	75	74	79	77
8	79	78	71	81
9			57	52
10	78	84	76	78
11		68		68
12	70	70	70	69

Patnr. = Patientennummer; A = Amplitude in μV ; P1 = P1 Latenz; N1 = N1 Latenz; P2 = P2 Latenz; m = mit; o = ohne; B = Betamethason; K = Konzentrationsaufgabe

Latenz N1:

Patnr.	N1mB oK	AN1mB oK	N1mB mK	AN1mB mK	N1oB oK	AN1oB oK	N1oB mK	AN1oB mK
1	100	-15,48			100	-14,07		
2	107	-4,17			107	-3,40		
3	90	-5,49	89	-5,72	90	-9,68	88	-8,46
4	90	-11,82	92	-14,18	97	-10,69	92	-11,32
5	103	-17,15	106	-14,61	99	-14,63	107	-14,04
6	98	-12,63	99	-12,78	99	-13,62	98	-13,82
7	103	-4,75	94	-5,37	94	-2,12	95	-2,97
8	97	-11,42	95	-12,12	100	-10,11	97	-8,61
9	96	-17,49	96	-15,32	96	-12,74	94	-14,37
10	106	-4,58	104	-4,04	108	-2,48	101	-3,50
11			96	-4,51			94	-9,10
12	97	-11,19	95	-10,97	99	-10,36	101	-11,39

Patnr. = Patientennummer; A = Amplitude in μV ; P1 = P1 Latenz; N1 = N1 Latenz; P2 = P2 Latenz; m = mit; o = ohne; B = Betamethason; K = Konzentrationsaufgabe

Latenz P2:

Patnr.	P2mB oK	AP2mB oK	P2mB mK	AP2mB mK	P2oB oK	AP2oB oK	P2oB mK	AP2mB mK
1	170	7,68			159	5,54		
2	160	3,97			157	1,89		
3	188	5,05	185	5,64	185	10,40	181	4,58
4	167	11,83	204	10,73	170	10,75	162	9,30
5	179	17,34	180	20,81	182	18,30	177	15,98
6	180	12,93	185	12,43	158	8,26	162	7,16
7	158	3,65	154	4,23	151	2,48	147	1,64
8	165	9,28	198	8,36	161	7,95	162	10,11
9	187	9,31	172	6,64	179	6,32	186	4,94
10	190	13,58	164	10,65	184	7,44	150	7,13
11			199	6,98			162	7,13
12	158	11,92	154	7,48	153	3,39	142	4,87

Patnr. = Patientennummer; A = Amplitude in μV ; P1 = P1 Latenz; N1 = N1 Latenz; P2 = P2 Latenz; m = mit; o = ohne; B = Betamethason; K = Konzentrationsaufgabe

Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. med. Hans-Joachim Seewald, Direktor der Abteilung Geburtshilfe der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas sowie die fachliche und organisatorische Betreuung dieser Arbeit.

Für den ständigen Ansporn, die Rekrutierung der Patientinnen und die gute fachliche Betreuung während der Bearbeitung meiner Fragestellung möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Ekkehard Schleußner, Leiter der Arbeitsgruppe „Fetaler Biomagnetismus“ der Abteilung Geburtshilfe an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena bedanken.

Den Mitarbeitern des Biomagnetischen Zentrums der Klinik für Neurologie des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena unter der Leitung von Herrn Dr. Ing. Jens Haueisen danke ich für die Möglichkeit, die Messungen durchführen und die erhobenen Daten auswerten zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl. Ing. Uwe Schulze, Herrn Alexander Kentner und Herrn Thomas Logemann für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Messungen.

Herrn PD Dr. med. Matthias Schwab und seiner Ehefrau Dipl.-Math. Karin Schwab danke ich für die konstruktive Kritik und die Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes für diese Dissertationsschrift.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse gilt mein Dank Frau A. Brandstädt und Herrn Dr. R. Vollandt, beide vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation.

Nicht zu letzt danke ich meinen Eltern Margit und Martin für die Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Ausbildung und für das tapfere Korrekturlesen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Christian Arnscheidt
Geburtsdatum:	16.08.1976
Geburtsort:	Esslingen/Neckar
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung

1983 – 1987	Grundschule Heubach (Baden Württemberg)
1987 – 1996	Rosensteingymnasium Heubach, Leistungskurse: Mathematik und Chemie
1996	Abitur

Zivildienst

07/1996 – 09/1997	Johanniter-Unfall-Hilfe e. V. Aalen
-------------------	-------------------------------------

Hochschulausbildung

Seit 10/1997	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
09/1999	Physikum
09/2000	1. Staatsexamen
Seit 09/2000	Doktorand der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Jena
09/2002	2. Staatsexamen
09/2002 – 08/2003	Stipendiat des Fördervereins des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena e. V. (Loder-Stipendium)
10/2003 – 09/2004	Praktisches Jahr: Innere Medizin: Sophien- und Hufelandklinik, Weimar Orthopädie: Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz Chirurgie: Kreiskrankenhaus, Altenburg
11/2004	3. Staatsexamen
12/2004	Abschluss der Dissertation

Jena, 14. Dezember 2004

Christian Arnscheidt

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Seewald

PD Dr. med. Ekkehard Schleußner

PD Dr. med. Matthias Schwab

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 14. Dezember 2004

Christian Arnscheidt